

Volume LXI - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2016-2017 302° DALLA FONDAZIONE

2016-2017

N. 3
Luglio
Settembre
2017

www.attidellaaccademialancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicitur
Arto si qua mentem pingeret ad
Consilio, eloquio medica quantum eminet arto
Ductera ni poterit reddere, scripta dovent.*

RIVISTA MEDICO SCIENTIFICA



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2016-2017: 302° dalla fondazione
Vol. LXI – n. 3 – Luglio Settembre 2017

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA
Borgo Santo Spirito, 3
00193 Roma
lancisi@aruba.it
www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3
00193 Roma
Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

ISSN 1973-4247 – Trimestrale

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

INDICE

ECM “Cuore Polmone 2017”

Presidente: Alfonso Maria Altieri

Comoderatori: Giovanni Minardi, Giuseppe Munafò, Giovanni Peliti

Prima giornata: “Il Cuore malato e il Polmone”

14 marzo 2017

Coordinatore: Giovanni Minardi

- Lettura Magistrale: “Polmoni e cuore *pilastri* della interdisciplinarietà” *III-200*
F. Salvati
- “Il Beta-bloccante è un trattamento da evitare nella broncopneumopatia cronica ostruttiva?” *III-205*
G. Minardi, P. Mattacola
- “Il cuore ed il polmone nell’HIV: cenni di fisiopatologia, clinica e terapia” *III-210*
L. De Lio
- “L’imaging delle correlazioni cuore-polmone nell’era della Precision Medicine” *III-216*
G. Pedicelli

ECM “Cuore Polmone 2017”

Presidente: Alfonso Maria Altieri

Comoderatori: Giovanni Minardi, Giuseppe Munafò, Giovanni Peliti

Seconda giornata: “Il Polmone malato e il Cuore”

21 marzo 2017

Coordinatori: Giuseppe Munafò, Giovanni Peliti

- “Fisiopatologia del Sistema Cuore - Polmone vista dallo pneumologo” *III-220*
C. Mollica
- “BPCO: Terapia doppia LAMA-LABA” *III-232*
A.M. Altieri
- “Cuore Polmonare” *III-236*
S. D’Antonio

“Le Polmoniti nell’era della “Precision Medicine” <i>G. Gencarelli</i>	<i>III-240</i>
“Il Malato complesso in Medicina Generale” <i>G. Peliti</i>	<i>III-242</i>
“Durata e modi terapeutici nella Patologia Polmonare Infettiva” <i>E. Li Bianchi</i>	<i>III-248</i>
“Le Bronchioliti: una patologia ignorata” <i>G. Munafò</i>	<i>III-257</i>
Lettura magistrale: “La fibrosi polmonare idiopatica (IPF)” <i>F. Varone</i>	<i>III-262</i>
“La Ventilazione Meccanica non invasiva nella patologia cardiaca e polmonare” <i>M. Zotti</i>	<i>III-268</i>

ECM: “Tumore del fegato: nuove prospettive per la cura dell’epatocarcinoma”

28 marzo 2017

Responsabile Scientifico: Adriano Pellicelli

“Steatosi” <i>V. Giannelli</i>	<i>III-272</i>
“Incidenza dell’epatocarcinoma in pazienti con cirrosi HCV-correlata dopo terapia con farmaci anti-virali diretti: i fatti e le opinioni” <i>G. Cabibbo, C. Cammà</i>	<i>III-276</i>

Conferenza

4 aprile 2017

“La pelle che invecchia attraverso la pittura: chronoaging, photoaging e dermatoporosi” <i>M. Papi</i>	<i>III-278</i>
---	----------------

Settimana per la cultura

18 aprile 2016

“Il monumento funebre di Tin Hinan, storica regina dei Tuareg, presso le montagne dell’Hoggar” <i>V. Beltrami</i>	<i>III-293</i>
--	----------------

“Negli usi e costumi del nomadismo un possibile D.N.A. criminogeno” <i>C. Bevilacqua</i>	<i>III-296</i>
“Tucidide e la peste di Atene” <i>G. De Paola</i>	<i>III-302</i>
“Immigrazione, variegato contesto culturale e conseguente medicina sociale” <i>F. Liguori</i>	<i>III-305</i>
“Cellule staminali: una storia, una realtà, tante aspettative” <i>R. Russo</i>	<i>III-309</i>

ECM “Cuore Polmone 2017”

Presidente: Alfonso Maria Altieri

Comoderatori: Giovanni Minardi, Giuseppe Munafò,
Giovanni Peliti

Prima giornata “Il Cuore malato e il Polmone”

14 marzo 2017

Coordinatore: Giovanni Minardi

Lettura Magistrale: Polmoni e cuore *pilastr* della interdisciplinarietà

F. Salvati

Risale al primo ‘800 la “ingegnosa” espressione francese con cui cuore e polmone andassero considerati, insieme al cervello, un vero e proprio “trepied de la vie”, tant’è che Laennec ne sottolineò la stretta, reciproca dipendenza anatomo-funzionale riallacciandosi in sostanza ai concetti espressi un secolo prima da Lancisi, Malpighi e Morgagni.

I secoli si rincorrono e attualmente si può affermare, incontestabilmente a giusta ragione, che le interrelazioni fra polmone e cuore sono “ineludibili”.

Nonostante siffatta realtà dell’interdipendenza anatomica e funzionale di questi due organi sia una nozione fondamentale, desta perplessità il fatto che assai spesso gli specialisti d’organo nella loro pratica clinica quotidiana non la tengano nella dovuta considerazione, soprattutto in situazioni cliniche complesse quali ad esempio l’edema polmonare cardiogeno, il tromboembolismo polmonare, l’asma “cardiaco”, ecc.

Le analogie tra polmoni e cuore (considerabili come “una pompa dentro una pompa”) sono indubbiamente molteplici e si possono rapportare alle evidenze per le quali ad una portata cardiaca corrisponde una ventilazione, ad una gittata sistolica corrisponde un volume corrente e ad una frazione di eiezione corrisponde una frazione espiratoria.

Un acuto, non meglio identificato monaco irlandese Richard Lower (1699) intravide a riguardo che “il sangue venoso torna rosso perché assume qualcosa nel polmone”: è un richiamo alla “call of oxigen, quale esigenza di vita” e al ruolo rilevante che, quale “trait d’union” tra i due apparati, rappresenta la membrana alveolo-capillare.

Da questo contesto emerge quanto sia essenziale ed ineludibile la prassi clinica della interdisciplinarietà nell’ambito cardiopolmonare, considerato che sia la specialità pneumologica che quella cardiovascolare sono quelle maggiormente multidisciplinari.

Evitando di entrare nell'ambito delle molteplici situazioni patologiche che sono programmate per le due giornate del Corso "Cuore Polmone 2017", ci si limita a fare riferimento, sintetico e puramente esemplificativo, a OSAS, Riabilitazione respiratoria e cardiotoxicità da trattamenti antitumorali del carcinoma broncogeno e ai relativi "incroci" che richiedono ineluttabilmente una rilevante interdisciplinarietà.

Nell'ipossia intermittente che caratterizza l'OSAS l'esigenza della valutazione interdisciplinare è dettata dalla necessità di intervenire su tutta la multidisciplinare serie di eventi da fronteggiare specificamente (incremento dei ROS, attivazione del simpatico, ipertensione arteriosa, angiogenesi, alterazioni dell'endotelio) allo scopo di evitare l'instaurarsi di patologie cardiache e/o vascolari potenzialmente assai insidiose anche quod vitam: FAP, infarto miocardico, rischio di morte improvvisa, tutte costate oggetto di rilevanti studi longitudinali dell'American College of Cardiologists. Per quanto concerne la realtà italiana è da segnalare che nel territorio bresciano è stato creato (rilevante anche sotto il profilo organizzativo) un network tra Centri per Disturbi Cardio-respiratori nel Sonno della Provincia: si è evidenziata non soltanto un'elevata prevalenza di patologie cardiovascolari, ma anche negative conseguenze di ordine metabolico e ne è scaturito un "Piano diagnostico-terapeutico-assistenziale" fortemente caratterizzato da interdisciplinarietà (coinvolgente anche la Medicina Interna) proprio in rapporto alla Sindrome metabolica.

Nei pazienti con OSAS viene infatti riferita una prevalenza della sindrome metabolica nell'ordine del 60%, ben superiore a quella rilevata tra la popolazione generale, e una valutazione che coinvolge il cardiologo si impone anche in considerazione del fatto che soprattutto con l'avanzare dell'età è frequente la comparsa di ipertensione polmonare venosa il più comunemente nel quadro della disfunzione diastolica del ventricolo sin, ma con preservata sua funzione sistolica, il che può sfociare in scompenso cardiaco. Sotto il profilo pneumologico viene chiamata in causa la CPAP, peraltro con incostanti benefici. Significativi a riguardo gli studi per la valutazione del rimodellamento cardiaco con ecocardiografia, transtoracica e transesofagea, e con RMN in quanto il modificato assetto che ne deriva condiziona l'entità degli effetti funzionalmente conseguenti.

Il riferimento all'età geriatrica chiama in causa il processo dell'invecchiamento e i suoi molteplici meccanismi che, partendo dalla iniziale fase della infiammazione, si svolge con il coinvolgimento di svariati fattori quali interleuchine, Tumor Necrosis Factor, ecc.

Altro campo in cui si delinea una "stretta" interdisciplinarietà "cuore-polmone" è quello della Pneumologia Riabilitativa: il ruolo del cardiologo non può essere circoscritto alla valutazione del rischio di effetti negativi sulla funzionalità cardiaca in casi del tutto particolari e relativamente poco frequenti (quali, ad esempio, la riabilitazione respiratoria in pazienti con svezzamento prolungato) ma deve inserirsi, con continuità, nel contesto di un team multidisciplinare votato alla interdisciplinarietà che comprenda anche la presenza di fisioterapista con "competenze specialistiche accreditate" insieme a tutte le altre competenze di riferimento, anche quella pneumoncologica se del caso.

In merito è ampia e puntuale l'articolazione delineata dal Dipartimento di Riabilitazione polmonare dell'I.R.C.C.S. di Roma circa la Riabilitazione cardio-polmonare

in ambito pneumoncologico. In rapporto alle diverse, possibili situazioni clinico-funzionali la “pulmonary rehabilitation in lung cancer” viene specificatamente distinta: riabilitazione in

- pazienti inoperabili
- pazienti in trattamento chemio e/o radioterapico
- pazienti in trattamento con targeted therapy
- pazienti operabili (pre e/o post-chirurgica)
- palliativa nella malattia molto avanzata.

Particolare riferimento viene fatto anche, in sede di una lunga e dettagliata bibliografia, alle eventuali complicazioni cardiopolmonari e alla influenza dell'età sulla risposta al trattamento riabilitativo.

Rilevante “incrocio cuore-polmoni” in ambito pneumoncologico è infine quello relativo alla cardiotossicità connessa ai trattamenti della neoplasia broncogenica (soprattutto farmacologici, ma anche radianti), ma talvolta possono essere espressione di tipo paraneoplastico: tutt'altro che rara tra le numerose cause di elevata ipercalcemia non va sottovalutata la presenza di un tumore polmonare, prevalentemente lo SCLC, con conseguente inevitabile comparsa di danni anche a carico dell'apparato cardiovascolare che non sono circoscritti al, pur frequente, accorciamento del tratto QT, ma possono sfociare anche in aritmie di vario tipo e, soprattutto, di varia entità. Più in generale ed entrando nello specifico va sottolineato che la cardiotossicità secondaria a trattamenti farmacoterapici deve essere riferita non soltanto ai tradizionali chemioterapici ma, attualmente con sempre maggiore attenzione, agli inibitori della tirosin-chinasi (TK), agli agenti antiangiogenetici e alle sostanze immunoterapiche.

Tra i farmaci antiangiogenetici ci si limita, in questa circostanza, a citare il bevacizumab, che soprattutto in presenza di preesistenti fattori di rischio può provocare infarto miocardico (nel 2% dei casi): a causa dell'effetto inibitorio del VEGF si determina ipertrofia cardiaca che dapprima compensatoria, conduce successivamente allo scompenso cardiaco.

Quanto agli inibitori della TK i potenziali bersagli sono i mitocondri della cellula miocardica; sono riferiti cali asintomatici della FE (10% dei paz), scompenso cardiaco (8%), sindrome coronarica (3%).

Anche con i farmaci biologici utilizzabili in funzione del riarrangiamento dell'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) quali il crizotinib è stata evidenziata cardiotossicità incentrata sul prolungamento del tratto QT che in taluni casi è sfociata purtroppo in aritmia ventricolare ad esito infausto.

L'integrazione interdisciplinare “strettamente” monitorante cardiologica si impone pertanto al fine di prevenire eventi altamente sfavorevoli in particolare in pazienti per i quali fosse da valutare l'impiego o la sospensione di ACE-inibitori e/o beta-bloccanti.

Per quanto attiene agli inibitori dei check-point immunitari (in particolare il nivolumab), il profilo di tossicità generale è fortunatamente di gran lunga migliore rispetto ai chemioterapici tradizionali: la cardiotossicità è infatti assai contenuta e tra gli eventi avversi di grado 3-4 non sono stati finora segnalati decessi correlati a cardiotossicità. Contenuta è anche la cardiotossicità dovuta al pembrolizumab, del quale peraltro è da tenere presente la frequenza con cui si manifestano polmoniti (comunque raramente gravi).

L'esigenza di una reale e sostanziale interdisciplinarietà strettamente specifica per il singolo caso in fase decisionale dei nostri interventi medici, chirurgici, specialistici o di Medicina Interna si presenta soprattutto nella gestione delle situazioni caratterizzate da complessità quale essa sia e tra le quali è indubbiamente rilevante, e ormai assai frequente, quella connessa all'età geriatrica.

E' da porsi l'interrogativo di quante siano totalmente le situazioni scevre totalmente da complessità anche alla luce di quanto sottolineato dal Ministero della Salute circa la prevalenza reale della comorbilità che attualmente supera, e di molto, il 55% e quando si certifica con documento ufficiale (Quaderni 2013) che il paziente sotto qualsivoglia profilo complesso esige, oltre che la appropriatezza tecnica e strutturale, la appropriatezza clinica.

Si entra inevitabilmente nel qualificante ambito della appropriatezza professionale. Il coinvolgimento dei professionisti che operano nella Sanità si deve realizzare in piena aderenza ai criteri dell'appropriatezza che derivano principalmente dalle evidenze scientifiche disponibili o (in assenza di queste) da processi di consenso formalizzato e documentato in modo tale da non alimentare la Medicina Difensiva, ma soprattutto in modo tale che si realizzi la "simmetria" tra tali evidenze e le conoscenze che verranno a integrarsi e perfezionarsi nel confronto diretto tra i singoli attori medici.

Una siffatta, rigorosamente inter-ragionata interdisciplinarietà è indubbiamente la unica via per limitare il rischio di trovarsi in quella posizione che si può definire "dubbia appropriatezza", influenzata dalle zone grigie della ricerca o dalla variabilità delle situazioni specifiche di volta in volta in esame. Nell'ambito della appropriatezza professionale il binomio "multidisciplinarietà - interdisciplinarietà" sta a significare tutt'altro che equivalenza: la multidisciplinarietà è elemento di ordine "quantitativo", mentre la interdisciplinarietà che ne deriva costituisce l'elemento "qualitativo".

Si determina in tal modo un trinomio: "appropriatezza – multidisciplinarietà - interdisciplinarietà", che si inserisce pienamente nella *impostazione di fondo* che il Presidente di questo Corso ha inteso dare alle lezioni che in questi giorni si terranno ancora sulla vasta tematica "interazione cuore-polmoni"; impostazione caratterizzata su Tailored Medicine e Precision Medicine e che quindi non può prescindere nel suo percorso da questo trinomio che costituisce premessa indispensabile per poter realisticamente e ragionevolmente "*andare oltre le linee guida*".

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.

Cartabellotta N. Appropriatelyzza professionale: il decalogo della Fondazione GIMBE. *Pneumorama* 2015; 81: 16-8.

Cagli V. Apriti Sesamo! Conoscere l'interno del corpo vivente. Roma: Adamo, 2015.

Laennec RTH. De l'auscultation médiate, ou, Traité des maladies des poumons et du Coeur: fondé principalement sur se nouveaux moyen d'exploration. Riproduzione del tomo secondo dell'edizione originale del 1919. Paris: Claude Tchou editeur, 1965, chapitre XVI, pp. 337-9.

Lopez M, Gebbia N, Cascinu S, Marchetti L. *Oncologia Medica pratica*. III Ed. Roma: S.E.U. 2010.

Lusuardi M, Garuti M, Massobrio L, Spagnolatti S, Bendinelli S. Hearth and lungs in COPD. Close friends in real life - Separate in daily medical practice? *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69: 11-7.

Pasqua F, Geraneo K, Nardi L, Lococo F, Cesario A. Pulmonary Rehabilitation in lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013; 79: 73-80.

Pazzini A. *Trattato di Storia della Medicina*. Vol I-II. Milano: Bramante Editrice 1968.

Prof. Franco Salvati, Primario Pneumologo Emerito, Az. Osp. San Camillo-Forlanini

Per la corrispondenza: lancisi@aruba.it

Il Beta-bloccante è un trattamento da evitare nella broncopneumopatia cronica ostruttiva?

G. Minardi, P. Mattacola

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia frequente, prevenibile e trattabile, caratterizzata da una limitazione persistente al flusso aereo; è in genere evolutiva e si associa ad una aumentata risposta infiammatoria cronica agli inquinanti inalatori a carico delle vie aeree e dei polmoni¹. Le riacutizzazioni del quadro clinico-sintomatologico e la frequente coesistenza di altre morbilità croniche contribuiscono alla gravità complessiva del singolo paziente, con un impatto negativo sui sintomi e sulla funzione respiratoria residua, sulla qualità della vita, sull'aumento dei costi sanitari e sulla sopravvivenza. La BPCO riconosce, dal punto di vista etiopatogenetico, un substrato infiammatorio, caratterizzato da rilascio di citochine (interleuchina-8 e TNF-alfa), incremento della PCR e attivazione dei radicali liberi di O₂, che determinano broncoostruzione, aumento delle secrezioni bronchiali, diminuzione delle antiproteasi difensive². Tale substrato infiammatorio sarebbe la spiegazione del maggior rischio di altre affezioni cui possono andare incontro i pazienti con BPCO: malattie cardiovascolari come l'infarto miocardico o lo scompenso cardiaco³, osteoporosi, infezioni respiratorie, ansia e depressione, diabete mellito, tumori polmonari. Per tali motivi attualmente la BPCO viene inserita tra i "fattori di rischio" cardiovascolare⁴. La presenza di co-morbilità nei pazienti con BPCO condiziona la prognosi. Il trattamento della BPCO può avere effetti positivi/negativi sulle co-morbilità; le co-morbilità a loro volta richiedono specifici trattamenti, anch'essi con possibili effetti sul quadro clinico della BPCO. Tali trattamenti, sebbene non differiscano dai trattamenti che andrebbero effettuati nei pazienti senza BPCO, pongono tuttavia il problema delle interazioni farmacologiche, della riduzione/ampliamento degli effetti farmacologici e degli effetti collaterali.

Molte sono le classi di farmaci che si possono utilizzare nella BPCO:

- Beta-2 agonisti (a breve o lunga durata di azione)
- Anticolinergici (a breve o lunga durata di azione)
- Methylxanthine
- Steroidi inalatori o sistemici
- Inibitori della fosfodiesterasi 4

Molti sono gli standard diagnostico-terapeutici poco o troppo utilizzati nei pazienti con BPCO. Sottoutilizzati sono la spirometria, l'Ecocardiografia, il test cardiopolmonare, l'educazione a norme igienico-comportamentali (abolizione del fumo, riabilitazione etc.), l'uso di broncodilatatori a lunga durata o di beta-bloccanti; troppo utilizzati sono i broncodilatatori a breve durata e i corticosteroidi da soli o in combinazione a beta-agonisti a lunga durata).

Per quanto riguarda i farmaci beta-bloccanti ed il loro sottoutilizzo, è opportuno rivedere la classificazione dei beta-bloccanti in base alle loro caratteristiche e alle proprietà. Come è noto, i beta bloccanti vengono classificati in:

Selettivi Beta-1	Non selettivi	Alfa+Beta
Atenololo	Nadololo	Carvedilolo
Metoprololo	Propanololo	Lasbetalolo
Bisoprololo	Sotalolo	
Esmololo	Timololo	
Con ISA	Con ISA	Con proprietà vasodilatatrici
Acebutololo	Mepindololo	Nebivololo
Xamoterolo	Oxprenololo	
	Pindololo	
Liposolubili	Idrosolubili	
Pindololo	Atenololo	
Bisoprololo	Sotalolo	

Tali caratteristiche permettono un loro utilizzo in funzione dei presumibili effetti positivi auspicabili e degli indesiderati effetti evitabili nel singolo paziente. Ad esempio il Metoprololo ed il Bisoprololo bloccano selettivamente i recettori Beta-1 e perciò sono da preferire quando si vuole ottenere un blocco selettivo dei recettori Beta-1, come nello scompenso cardiaco (SC), nella BPCO etc.), mentre il Carvedilolo blocca i recettori Beta-1, Beta-2 e Alfa-1, ma avendo anche proprietà antiossidanti e antiproliferative può essere utilizzato nei pazienti con SC, per migliorare la disfunzione endoteliale e prevenire l'apoptosi, rallentando così la progressione dello stesso SC. Nell'ipertensione arteriosa i beta-bloccanti vengono utilizzati per le varie utili proprietà: riduzione della frequenza cardiaca e della gittata, resettaggio barorecettoriale, attività antireninica, attività diretta sul SNC, aumento delle prostaglandine, sempre tenendo conto delle caratteristiche cliniche del singolo individuo, della tollerabilità etc. Gli effetti collaterali consistono in: astenia, disturbi del sonno, estremità fredde, impotenza ed in alcuni effetti metabolici, che risultano più marcati nei Beta-bloccanti non selettivi e meno in quelli selettivi e/o con ISA (aumento dei trigliceridi, aumento del colesterolo LDL, diminuzione del colesterolo HDL, ridotta tolleranza glucidica). Per quanto riguarda l'utilizzo dei beta-bloccanti nei pazienti con BPCO, molti studi hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità in diverse condizioni cliniche associate: pazienti con associata cardiopatia ischemica^{5, 6}, pazienti con SC⁴, pazienti con varie patologie⁷⁻⁹, e in tutti è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa del rischio di mortalità e di esacerbazione della BPCO⁷⁻¹¹. È stato dimostrato che i beta-bloccanti (in particolare i beta-selettivi) riducono la mortalità e le esacerbazioni della BPCO

quando aggiunti alla terapia inalatoria della BPCO (inclusi i farmaci b-stimolanti a lunga durata e gli antimuscarinici), oltre ai benefici attribuibili al controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, senza effetti avversi sulla funzione polmonare⁸. Analoghe conclusioni sono ricavabili dai vari studi di Salpeter^{12, 13}, che afferma: “dai vari studi emerge l’effetto benefico dei beta-bloccanti sia nei pazienti con ostruzione severa e cronica delle vie aeree sia in quelli con ostruzione reversibile, in quanto non peggiorano la FEV1, né i sintomi respiratori, né influenzano la risposta ai beta-2 agonisti e pertanto essi non devono essere esclusi dalla terapia nei pazienti con BPCO”. Circa il rapporto tra BPCO e SC va rilevato che la BPCO è presente in circa 1/3 dei pazienti con SC e spesso rappresenta il motivo di un sottoutilizzo o di un sottodosaggio della terapia beta-bloccante¹⁴, con evidenti implicazioni prognostiche negative. Nei pazienti con BPCO e SC, la coesistenza di una patologia primitiva del polmone modifica significativamente la prognosi del paziente; la stessa patologia cardiaca a lungo andare condiziona la comparsa di una disfunzione polmonare secondaria. Non va inoltre dimenticato che le patologie respiratorie nell’insufficienza cardiaca cronica non sono esclusivamente una conseguenza della patologia cardiaca ma possono essere il *primum movens* che innesca la comparsa di una alterazione cardiovascolare: le due problematiche quindi possono coesistere come elementi distinti, ma, interagendo tra loro, amplificano la gravità del quadro clinico¹⁵ e possono rendere problematici anche i trattamenti. Sicuramente il trattamento con beta-1 bloccanti selettivi rappresenta la terapia elettiva nei pazienti con SC, con indiscusse conferme di efficacia per quanto riguarda la riduzione dell’incidenza dello SC e/o delle esacerbazioni della BPCO¹⁴. Va ricordato tuttavia che uno studio ha dimostrato un aumento della mortalità nei pazienti con BPCO di grado severo O2dipendenti, trattati con beta-bloccanti⁹. E’ stata anche valutata la possibilità di passare da un betabloccante non selettivo ad uno beta-1selettivo, in particolare da Carvedilolo a Metoprololo/Bisoprololo¹⁶, con dimostrazione di modificazioni della funzione respiratoria (miglioramento della FEV1), ma di aumento del NT-proBNP, a significare che il Carvedilolo, diversamente da quanto sortisce sulla funzione respiratoria, dimostrava una maggiore efficacia sul compenso emodinamico dei pazienti. È stata altresì proposto di utilizzare in modo personalizzato i vari tipi di beta-bloccanti, sfruttando gli effetti specifici di ogni farmaco desiderabili in quello specifico paziente¹⁷. Il trattamento della BPCO con broncodilatatori si è rivelato un predittore indipendente di peggioramento dello SC, di aumento delle ospedalizzazioni per SC e di aumento della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause¹⁸. Un successivo studio¹⁹ ha rilevato un aumento della mortalità nei pazienti trattati con beta2-agonisti, ma se i dati venivano corretti per età, sesso, farmacoterapia, comorbilità, fumo, BPCO e livelli di BNP, la mortalità globale risultava simile. Successivi studi hanno indagato sul rapporto tra trattamenti della BPCO ed eventi cardiovascolari. In uno studio su 6112 pazienti con BPCO, il trattamento con Salmeterolo e Fluticasone ha dimostrato di non aumentare il rischio di eventi cardiovascolari²⁰. In una recente metanalisi su 30 trials è stato valutato il profilo di sicurezza del trattamento con Tiotropio nei pazienti con BPCO ed è stata rilevata una diminuzione della mortalità nei pazienti trattati con Tiotropio rispetto a quelli trattati con placebo²¹. Circa l’utilizzo dei beta-bloccanti nei pazienti infartuati e anziani con BPCO, uno

studio ha dimostrato la riduzione della mortalità a 1 anno dal 16% al 10% nei pazienti con BPCO di grado lieve, ma non in quelli con forma severa o in trattamento con beta-stimolanti⁵. Circa il rapporto tra Fibrillazione Atriale (FA) e BPCO va ricordato che questa aritmia è molto frequente in questi pazienti e spesso risulta confondente nell'insorgenza o persistenza di dispnea e disabilità. Essa va trattata analogamente a quanto si fa nei pazienti senza BPCO, con un utilizzo preferenziale dei Beta-1 bloccanti selettivi, mentre la BPCO deve essere trattata con le abituali terapie, con particolare attenzione all'utilizzo di alte dosi dei beta-stimolanti, data la difficoltà a controllare adeguatamente la frequenza cardiaca. In conclusione i beta-bloccanti si dimostrano efficaci nel ridurre la mortalità nei pazienti con malattie cardiovascolari (in particolare con SC, cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa etc.). I beta bloccanti cardioselettivi possono essere usati con sicurezza ed efficacia nei pazienti con BPCO, non determinando effetti negativi sulla FEV1, sui sintomi respiratori o sulla risposta ai beta-agonisti, anche nei pazienti con ostruzione severa delle vie respiratorie; nei pazienti con SC e BPCO l'antimuscarinico Tiotropio bromuro, dimostratosi efficace quanto i beta-stimolanti, ma più sicuro dal punto di vista cardiaco, dovrebbe essere usato come farmaco di prima scelta²².

BIBLIOGRAFIA

1. Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO 2010. Linee Guida Italiane, Modena 4-7 marzo 2010.
2. Agusti A. Systemic effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What we know and what we don't know (but should). Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 522-5.
3. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopez R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications Am Heart J 2006; 155: 521-5.
4. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? Circulation 2003; 107: 1514-9.
5. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with COPD or asthma. Am Coll Cardiol 2001; 37: 1950-6.
6. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur J Heart failure 2009; 11: 130-9.
7. Rutten FH, Zuithoff NPA, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbation in patients with COPD. Arch Intern Med 2010; 170: 880-7.
8. Short PM, Lipworth SIW, Elder D HJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta-blockers in treatment of COPD: a retrospective cohort study. BMJ 2011; 342: d2549.
9. Ekstrom MP, Hermansson AB, Strom KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe COPD .A time-dependent analysis. Am J Respir Crit Care Med 2013;187, 7: 715-20.

10. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Baley WC, Gerald LB. Use of beta-blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008; 63: 301-5.
11. Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12: 48.
12. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 715-25.
13. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003566 .
14. Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of beta-blocker selectivity on long-term outcomes in CHF patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 515-23.
15. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications *Am Heart J* 2008; 155: 521-5.
16. Jabbur A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with CHF and COPD. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1780-7.
17. Contini M, Apostolo A, Cattadori G, et al. Multiparametric comparison of CARvedilol, vs NEbivolo, vs Bisoprolol in moderate heart failure: the CARNEBI trial. *Int J Cardiology* 2013; 168: 2134-40.
18. Hawkins NM, Wang D, Petrie MC, et al. For the CHARM Investigators and Committees Baseline characteristic and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 557-65.
19. Birmingham M, O'Callaghan E, Dawkins, et al. Are beta2-agonist responsible for increased mortality in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 885-91.
20. Carlverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. (on behalf of the TORCH Investigators). Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65: 719-25 .
21. Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Cest* 2010; 137: 20-30.
22. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of beta-blockers and beta-agonists. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2127-38.

Minardi Giovanni, Dirigente Medico Cardiologia 1, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Mattacola Patrizia, U.O.C. Medicina Interna, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: giovanniminardi1950@gmail.com

Il cuore ed il polmone nell'HIV: cenni di fisiopatologia, clinica e terapia

L. De Lio

HIV e AIDS: Sintesi fisiopatologica

HIV, acronimo inglese (Human immunodeficiency virus) del virus, genere Lentivirus, famiglia delle Retroviridae.

Ha la caratteristica di essere un virus lento che infetta la cellula ospitante, ma si esprime con sintomatologia tardiva.

È un Retrovirus contenente nel patrimonio genetico un filamento di RNA che, tramite l'enzima trascrittasi inversa, utilizza per sintetizzare il suo DNA, integrandolo nel DNA della cellula infettata, utilizzata per la propria riproduzione.

I linfociti T, responsabili della difesa immunitaria, sono le cellule bersaglio preferite. Sulla superficie della cellula del virus vi sono glicoproteine deputate al riconoscimento dei linfociti T CD4 per facilitarne la penetrazione.

Sommariamente nel sistema immunitario distinguiamo le seguenti classi linfocitarie:

- 1) CD4 C (valore normale tra 500/1500 mm³): segnalano alle altre cellule del sistema immunitario di combattere una infezione;
- 2) CD8 Killer (valore normale 150/1000 mm³): riconoscono e distruggono le cellule anomale;
- 3) CD3 = totale dei linfociti: (CD4+ CD8).

Si identifica come AIDS la sindrome da immunodeficienza acquisita. Maggiore è la carica virale più veloce sarà la distruzione del sistema immunitario. È una infezione con manifestazioni tardive. Anche se si rilevano anticorpi anti HIV dopo circa 12 settimane dalla infezione, questi risultano inefficaci a proteggere l'organismo dall'attacco di infezioni opportunistiche.

I primi sintomi dell'infezione sono sudorazione, tremori, febbre, perdita di peso, infiammazione del cavo orale, diarrea, ingrossamento dei linfonodi.

Quali malattie definiscono l'AIDS?

1. Malattie polmonari: tubercolosi, polmonite pneumocistica (Toxocari)
2. Infezioni del tratto gastrointestinale: esofagiti, diarrea cronica.
3. Neurologiche: Toxoplasmosi, leucoencefalopatie multifocali etc.
4. Cardiologiche: evoluzione rapida di patologia vascolare periferica e coronarica, miocarditi, pericarditi, ipertensione polmonare.
5. Sistemiche: tumori (Kaposi), cancro dell'utero, linfomi maligni.

Si definisce HIV-1 il paziente con conta CD4<200, HIV-2 il paziente con presenza di infezioni opportunistiche.

Tutti i pazienti asintomatici o sintomatici con CD4<200 devono essere trattati, così come quelli con valori tra 200-350. Un HIV non trattato progredisce verso AIDS^{1, 2}.

I farmaci antiretrovirali riducono la proliferazione del virus; essi non portano a guarigione, ma ritardano la progressione verso l'AIDS e la morte aumentando il livello dei CD4 e riducendo le infezioni opportunistiche.

I farmaci sono: 1) Inibitori delle proteasi IP; 2) inibitori non nucleotidi della trascrittasi inversa NNRTI; 3) inibitori nucleotidi della trascrittasi inversa NRTI; 4) inibitori della fusione della membrana cellulare.

In genere si associano due NRTI ed un NNRTI o IP³.

Cuore e HIV. Cenni di fisiopatologia

Le miocarditi, le pericarditi, la patologia cardiovascolare, l'ipertensione polmonare sono le manifestazioni dell'AIDS sull' apparato cardiovascolare.

La terapia antiretrovirale, rallentando la progressione verso l'AIDS, ha modificato in modo significativo la morbilità e mortalità, ma è essa stessa aterogena. Numerosi studi hanno rilevato un incremento della patologia coronarica nei pazienti HIV in terapia antiretrovirale rispetto alla popolazione non infetta.

Gli inibitori delle proteasi causano dislipidemia, insulinoresistenza. I fattori di rischio (fumo) hanno un peso maggiore nel definire il rischio CV.

Le manifestazioni coronariche si manifestano più precocemente rispetto alla popolazione non infetta così come la disfunzione endoteliale. Il danno è realizzato dalla tempesta infiammatoria con riscontro di elevate concentrazioni di molecole infiammatorie adesive quali la P-selectina, l'attivatore del plasminogeno, la PCR etc.

Il danno endoteliale è sostenuto dalla TATproteina, un polipeptide rilasciato dalla cellula infetta che aderisce a 3 recettori della cellula endoteliale attivando le molecole di adesione, la attivazione piastrinica e i fattori di crescita endoteliale. La morte dei linfociti CD4 favorisce la presenza di questa proteina sulla membrana cellulare, con conseguente inibizione di produzione di ossido nitrico e di prostaglandine e induzione della vasocostrizione. Si sottolinea che sia l'immunodeficienza che l'immunoricostruzione siano aterogenetiche. I CD4 infatti, nell'attivare la difesa, producono citochine proinfiammatorie, interleuchine, tumor necrosis factor. Questa è la reazione che produce aterosclerosi con un meccanismo identico all'aterosclerosi che si riscontra nei pazienti trapiantati immunodepressi³.

Il rischio di infarto è maggiore nei pazienti HIV+ trattati con IP; il rischio cresce con la durata della terapia. L'incidenza dei casi aumenterà con l'invecchiamento di questa popolazione. E' caratteristico il frequente riscontro di una placca singola¹.

Attualmente il paziente con patologia coronarica in genere è maschio, giovane, fumatore e con TIMI risk score basso. L'outcome è buono, ma i risultati delle angioplastiche a distanza sono peggiori di quelli che si osservano nei pazienti non HIV+.

Uno studio pubblicato su *Circulation* nel 2004² rilevava una recidiva di restenosi in pazienti HIV+ di 15 su 29 pazienti (52%) vs 3 su 21 nei pazienti non HIV+ (14%). Il dato era relativo al periodo di utilizzo di stent non medicati. La rivascolarizzazione chirurgica può essere prevista nei pazienti HIV con una sopravvivenza stimata a tre anni dell'80%. Risulta invece limitata la pervietà dei graft venosi per la aterosclerosi aggressiva in questa classe di pazienti².

I valori di HDL sono più bassi negli HIV+ rispetto al gruppo di controllo, mentre i valori di LDL sono più elevati.

A livello carotideo si osservano placche in età più precoce, a rapida progressione, concomitanti alla presenza di fattori di rischio quali fumo, ipertensione arteriosa, bassi livelli di LDL.

Nel pazienti HIV+ sono presenti anche eventi trombotici per riduzione della Prot S, alti livelli del fattore di Von Willebrand e per maggiore attivazione piastrinica⁴.

In conclusione la disfunzione endoteliale, l'attivazione piastrinica e l'ipercoagulabilità realizzano il danno cardiovascolare.

Come già accennato, al danno da immunodeficienza si associa il danno da immunoricostruzione, ma anche il danno da causa farmacologica e tra questi si sottolinea la possibile rhabdmiolisi da associazione di Simvastatina con IP, la tossicità mitocondriale da NRTI con possibili neuropatie, lipodistrofie, steatosi epatica, danno pancreatico. Le IP causano inoltre ipertrigliceridemia e riduzione delle LDL. Positiva è invece l'associazione di NRTI e NNRTI per una osservata riduzione dei trigliceridi, un aumento delle HDL ed una riduzione delle LDL.

Miocardite

Etiologia del danno miocardico: danno diretto del virus sui miociti, produzione di citochine infiammatorie, danno tossico della terapia, infezioni opportunistiche, fumo, droga, disordini nutrizionali.

In epoca pre terapia l'infiltrazione del virus causava miocarditi nel 60% dei casi. La terapia antiretrovirale ne ha ridotto l'incidenza e modificato il fenotipo; si è osservato infatti un viraggio da forme a prevalente insufficienza cardiaca sistolica nelle forme avanzate di HIV o nella malattia di AIDS verso forme asintomatiche con alterazioni diastoliche. La disfunzione diastolica osservata è correlata ad ipertrofia delle fibrocellule, a fibrosi e steatosi come esito di miocarditi, come rilevato da studi con RMN cardiache.

La sopravvivenza è ridotta di 4 volte rispetto ai pazienti non infetti. La morte improvvisa per cause aritmiche è la causa più frequente, con incidenza 5 volte maggiore rispetto ai pazienti non infetti e 7 volte maggiore nelle forme con disfunzione sistolica^{5, 6}.

Dubbi terapeutici: l'utilizzo dell'ICD? Nelle forme avanzate e non controllate non vi è indicazione per l'elevato rischio infettivo e la scarsa aspettativa di vita. VAD? Vi sono segnalazioni sporadiche in letteratura di utilizzo di VAD. Un case report segnala la sopravvivenza a 5 anni di un paziente sottoposto ad impianto di VAD, in cui la terapia immunosoppressiva potrebbe avere coadiuvato la terapia antiretrovirale nella stabilizzazione della patologia del paziente⁷.

Ipertensione polmonare

Causa incerta. Sembrerebbe correlata alla presenza del virus HHV8 (Herpes virus 8), causa di ipertensione polmonare di pazienti non affetti da HIV, virus causa a sua volta di Kaposi. Uno studio svizzero ha dimostrato l'efficacia della terapia antiretrovirale nella riduzione della ipertensione. Questi pazienti rispondono bene alla terapia con inibitori endoteliali (Bosentan).

Pericarditi

Riconoscono gli stessi meccanismi infiammatori sopra citati. Si osservano frequentemente versamenti pericardici. Il coinvolgimento cardiaco è presente anche quando si instaurano neoplasie di Kaposi o linfomi a cellule B.

HIV e patologia polmonare. Cenni di fisiopatologia

L'epidemia da HIV, nonostante i progressi della terapia antiretrovirale, resta un grosso problema medico per l'elevata prevalenza di malattie polmonari tra le persone affette, con un incremento di patologia respiratoria cronica e disabilità polmonare⁸⁻¹⁰.

Nell'apparato polmonare, come in quello cardiovascolare, esiste un sinergismo tra virus, infezioni opportunistiche, fumo, inquinamento e danno da terapia antiretrovirale.

Il polmone è l'organo bersaglio dell'infezione da HIV, venendo esposto ad infezioni o a complicanze non infettive. Le bronchiti, le polmoniti batteriche, la tubercolosi, la polmonite da *Pneumocystis Carinii*, l'ipertensione arteriosa polmonare, i tumori HIV correlati (sarcoma di Kaposi) sono le manifestazioni più frequenti. Nei bambini le bronchioliti obliterative e le bronchiectasie sono le prime manifestazioni del danno polmonare.

L'avvento della terapia antiretrovirale e la terapia antimicrobica hanno ridotto le infezioni ricorrenti, opportunistiche, con riduzione della mortalità, ma con un incremento di patologie respiratorie croniche come osservato in Europa e negli USA¹¹.

Le cause sono multifattoriali: una conseguenza della ricostruita immunità, della terapia antiretrovirale, della permanenza dell'HIV nel tessuto polmonare con accentuazione della risposta infiammatoria¹².

Si stima che nel 2030 la maggiore sopravvivenza dei pazienti affetti comporterà un incremento della mortalità per patologia polmonare cronica ostruttiva del 30%.

Sono causa di malattia cronica polmonare ostruttiva le malattie interstiziali, le polmoniti interstiziali linfocitiche, aspecifiche, le bronchiectasie HIV correlate.

Nella fase pre-terapia antiretrovirale (ARV) prevaleva l'aspetto enfisematoso, nella fasi successive le forme ostruttive, in esito ad infezioni pregresse, ai danni da fumo o da uso di droghe (cocaina).

In sintesi il danno capillare post infettivo, il danno interstiziale da processo infiammatorio, l'ipertensione polmonare primitiva o secondaria a malattia cardiaca correlata costituiscono la base della alterata diffusione e ventilazione¹⁰. La percentuale di riduzione della FEV1 è maggiore nei pazienti con alta carica virale e CD4 < 100 e minore se CD4 >100, così come risultano alterati i test di diffusione. I bambini affetti da HIV sviluppano una precoce patologia restrittiva e manifestano l'asma quando sottoposti a terapia ARV (come conseguenza della risposta immunitaria attivata).

Patogenesi dei danni strutturali polmonari

Vi sono cause multifattoriali: nella fase iniziale dell'infezione i linfociti Killer CD8 hanno una azione citolitica negli alveoli con distruzione del tessuto e conseguente enfisema. Vi è un eccesso di produzione di metallo proteinasi nelle cellule adiacenti a quelle infette in risposta alla presenza del virus, con degradazione della matrice extracellulare. Vi è poi un danno diretto del virus sul tessuto polmonare e un danno indiretto conseguente alle infezioni opportunistiche ad esso correlate. HIV rimane il maggiore attivatore di infezioni da TBC. Controverso invece è il ruolo della terapia ARV nello sviluppo della malattia polmonare: la disfunzione endoteliale potrebbe essere correlata allo stato infiammatorio conseguente al recupero di immunità e alla persistenza degli antigeni. Comunque studi prospettici hanno evidenziato un prevalente effetto protettivo¹⁰.

Il peggioramento della funzione polmonare è rapido nella malattia da HIV non controllata. Nei bambini infettati dalla madre, che sopravvivono all'infanzia, il ritardo di inizio della terapia ARV comporta bronchioliti obliterative.

In conclusione oggi nei paesi in via di sviluppo sappiamo come un tempestivo inizio della terapia ARV, una profilassi antibiotica, una pronta risoluzione delle infezioni opportunistiche, la sospensione del fumo e dell'uso di droghe permettono un maggior controllo della malattia con una più lunga e migliore sopravvivenza; ma, a parità di fattori rischio, resta elevata la prevalenza di morte per tumore polmonare anche nei pazienti HIV trattati, con anticipo di circa 30 anni rispetto alla popolazione non infetta.

BIBLIOGRAFIA

1. Hsue PY, Waters DD. What a Cardiologist Needs to Know About Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Circulation* 2005; 112: 3947-57.
2. Hsue PY, Giri K, Erickson S, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004; 109: 316-9.
3. Remick J, Georgiopoulou V, Marti C, et al. Heart Failure in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Future Research. *Circulation* 2014; 129: 1781-9.

4. Paisible AL, Chang CC, So-Armah KA, et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 68: 209-16.
5. Besutti G, Raggi P, Zona S, et al. Independent association of subclinical coronary artery disease and emphysema in HIV-infected patients. *HIV Med* 2015; 17: 178-87.
6. Ntusi NAB, Ntsekhe M. Human immunodeficiency virus-associated heart failure in sub-Saharan Africa: evolution in the epidemiology, pathophysiology, and clinical manifestations in the antiretroviral. *ESC Heart Failure* 216; 3: 158-67.
7. Mehmood S, Blais D, Martin S, Sai-Sudhakar C. Heartmate XVE destination therapy for end-stage heart failure in a patient with human immunodeficiency virus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 9: 909-10.
8. Calligaro GL, Gray DM. Lung function abnormalities in HIV-infected adults and children. *Respirology* 2015; 20: 24-32.
9. Hull MW, Phillips P, Montaner JS. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS. *Chest* 2008; 134: 1287-98.
10. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. (for the Swiss HIV Cohort Study group). Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1178-85.
11. World Health Organization. Burden of COPD. Geneva: WHO, 2014. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
12. Sampériz G, Guerrero D, López M, et al. Prevalence of and risk factors for pulmonary abnormalities in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2014; 15: 321-9.

Dott.ssa Lucia De Lio , UOC Cardiologia 1, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: ldelio@scamilloforlanini.rm.it

L'imaging delle correlazioni cuore-polmone nell'era della "Precision Medicine"

G. Pedicelli

Molta attenzione e molte risorse vengono dedicate nella pratica clinica alle correlazioni cuore-polmone.

La diagnostica per immagini, con le tecnologie messe in campo nell'ultimo ventennio in ambito toracico (cardiopulmonare e vascolare) e la progressiva esperienza, ha contribuito a costruire modelli diagnostici di valore clinico progressivamente più accurati, favorendo con crescente precisione le decisioni cliniche, l'adozione di procedure interventistiche e la cardio-chirurgia. Tutto ciò ha contribuito a ridurre i tempi di diagnosi, ha reso più sicure le terapie e ridotto l'impegno economico contribuendo oggettivamente all'allungamento della vita media.

La pneumologia nelle sue valutazioni cliniche può contare oggi su dati morfofunzionali numerici accurati forniti dall'imaging. Se solo si prende in considerazione il processo di fenotipizzazione della BPCO – una delle malattie polmonari più diffuse e responsabili della patologia "cuore polmonare" ci si rende conto della raffinatezza diagnostica fornita dalla TC ad alta risoluzione (HRTC): riscontro in-vivo ed in modo non invasivo del tipo istologico dell'enfisema, la sua valutazione volumetrica e distribuzione topografica; valutazione volumetrica quantitativa dell'air-trapping legato alla flogosi ostruttiva bronchiolare; documentazione della vascolarità polmonare del flusso ematico con deviazione verso i territori ben ventilati e perciò ben perfusi, fino al riscontro di aree con aumentata densità parenchimale con l'aspetto di *ground-glass fisiologico*. Alla progressiva accentuazione delle alterazioni polmonari si accompagnano i segni della progressiva ipertensione polmonare del tipo precapillare: incremento di calibro dei rami prossimali delle arterie polmonari all'ilo, incremento di calibro del tronco dell'arteria polmonare che può raggiungere quello dell'aorta; aumento di calibro delle arterie bronchiali nella BPCO-fenotipo B prevalente. Nella coesistenza dei due fenotipi e, soprattutto negli episodi di riacutizzazione del fenotipo B, si può verificare che il disagio avvertito dal paziente venga attribuito alle competenze dell'uno o dell'altro specialista a seconda della sensazione che prevalga l'una o l'altra patologia. In questi casi generalmente l'imaging riesce a comporre le possibili dispute documentando una equa corresponsabilità, non raramente coinvolgendo l'internista per le manifestazioni di comorbidità quali le malattie metaboliche, l'ipertensione, la steatosi epatica, i danni vascolari diffusi con estese manifestazioni ateromasiche, l'osteoporosi (Fig.1).

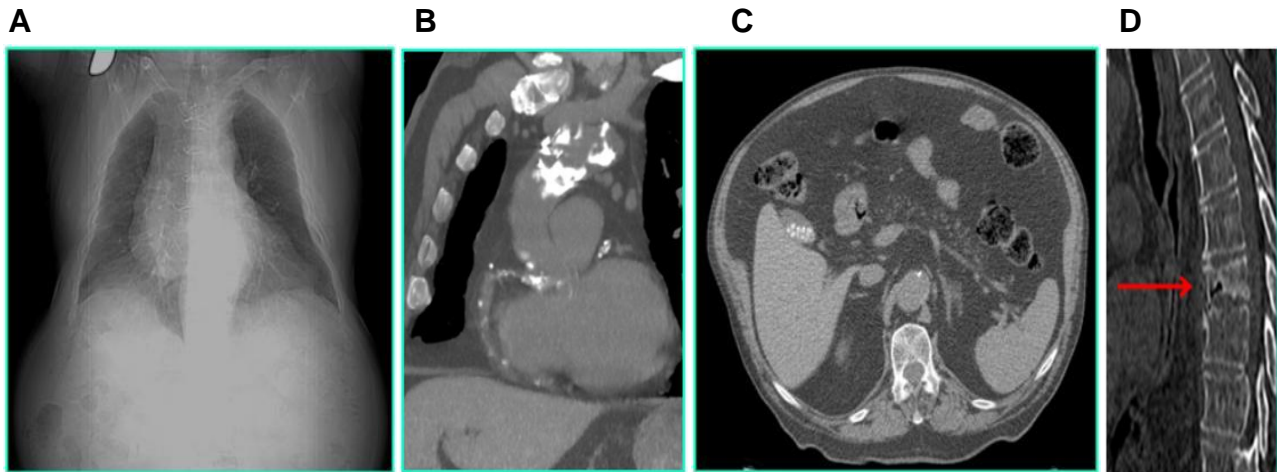


Fig. 1: Soggetto obeso, iperteso, diabetico, trattato con bypass aorto-coronarico e stent coronarici multipli, affetto da BPCO – fenotipo B prevalente, dispnea discontinua, dolore toracico. Lo scout della TC (A) condotta fino all'addome medio riassume le dimensioni dell'obesità. Nella ricostruzione coronale del torace (B) si rilevano le estese placche ateromasiche e lo stent all'origine della coronaria di destra. La scansione addominale (C) mostra accumulo di tessuto adiposo, calcolosi della colecisti, moderata ipodensità del fegato per steatosi. Il dolore toracico accusato dal paziente è giustificato da frattura spontanea della IX vertebra toracica (D) per osteoporosi .

Anche per queste ragioni nell'esame HRCT del torace , specie se eseguito per rivalutazione di BPCO, oltre ad un'attenta valutazione del polmone e dell'immagine cardiaca con la ricerca di placche calcifiche a carico delle coronarie, di lembi valvolari e del pericardio, si valutano routinariamente gli organi dell'addome superiore compresi nello studio. In tutti i casi, ma specialmente nei soggetti sovrappeso, è obbligatorio valutare a confronto la densità del fegato rispetto a quello del parenchima splenico. Tale comparazione è preziosa: essa permette di diagnosticare in modo semplice e senza l'aggiunta di altre indagini una eventuale steatosi epatica e la frequente calcolosi della colecisti, alterazioni correlate con malattie metaboliche. Nei soggetti obesi è consigliabile scendere con le scansioni abbondantemente sotto al sottodiaframma (Fig.1) per documentare *l'organo adiposo* costituito dalla raccolta organizzata e strutturata di abbondante tessuto grasso che si può configurare come vera fonte ormonale spesso responsabile di sorprendente incremento dei marker dell'infiammazione (VES-PCR).

Le considerazioni espone obbligano tutti gli specialisti ed in particolare i radiologi, ad ampliare i propri orizzonti: la singola malattia non può essere valutata separatamente dal soggetto malato visto nel suo insieme. Ciò significa che il malato va esaminato nelle sue manifestazioni d'organo, nel possibile coinvolgimento di altro organi, nella sua attività metabolica. Sempre più frequentemente necessitano informazioni circa il suo impianto genetico, le caratteristiche dell'ambiente in cui è cresciuto e il suo stile di vita: tutti fattori che possono aver contribuito in modo determinante, nel corso della sua esistenza, a produrre mutazioni genetiche stabili (epigenetica) e possibili responsabili di manifestazioni patologiche diversamente inspiegabili (Fig. 2).

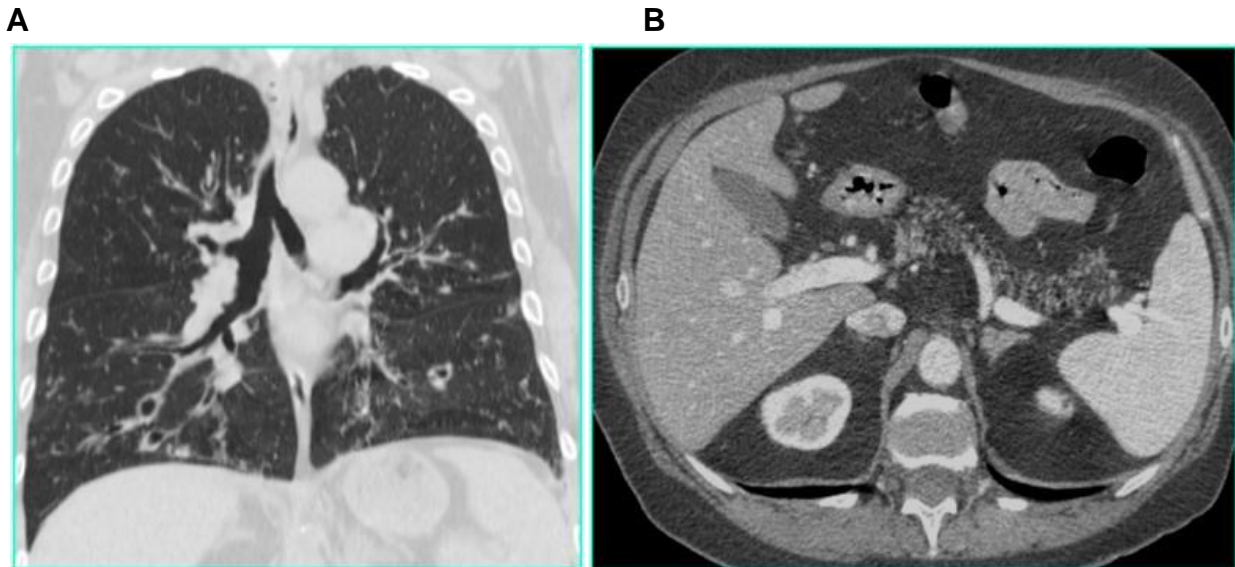


Fig. 2: Fibrosi cistica nell'adulto. (A) HRCT del torace- ricostruzione coronale: reperto di bronchite cronica con bronchiectasie di varia morfologia e cluster multipli di bronchiolite. (B) HRCT dell'addome: la densità del fegato è inferiore a quella della milza per steatosi. Abbondante tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale.

Per queste ragioni nell'ultimo decennio si è progressivamente sviluppato il concetto di “*Precision Medicine*” che è stato recentemente ufficializzato nella sua definizione: “Un modello di approccio alla prevenzione ed al trattamento della malattia che cerca di massimizzarne l'efficacia attraverso la valutazione dell'individuo nella sua genetica, epigenetica e stile di vita” (National Institute of Health) .

Il concetto espresso nella definizione è in gran parte frutto delle avanzate conoscenze della genetica la quale, nel corso degli anni '90, è uscita progressivamente dagli angusti spazi dell'Accademia per diffondersi ed entrare nella pratica clinica. La contestuale crescita della tecnologia, dell'informatica e delle metodologie di imaging (particolarmente: HRCT, PET.CT, imaging molecolare) ha creato le condizioni per costruire ponti di riscontro affidabile fra la genetica e le manifestazioni cliniche, nonché modelli di terapie quali quelle proposte dall'*editing genomico* condotto con la tecnica CRISPR-Cas9 (Nature, April 2014) che, per le enormi problematiche etiche che le accompagnano, restano tuttora contenute nei laboratori di ricerca. La possibilità attuale di sequenziare il DNA in modo rapido ed economico può produrre una enorme massa di dati utilizzabili per verificare predisposizioni genetiche a specifiche malattie e/o fattori ambientali capaci di modificare alcuni caratteri genetici dell'individuo (epigenetica). L'utilizzazione di tali dati consente: diagnosi sempre più precise e precoci, terapie personalizzate, riduzione di effetti collaterali negativi e dei costi.

Necessariamente è nato, e si va sviluppando, un nuovo vocabolario costituito da termini che possono apparire bizzarri ma che sintetizzano e coniugano concetti contestualmente provenienti dall'informatica, dall'imaging e dalla genetica. Fra essi i più ricorrenti sono:

Radiomica La scienza che si occupa della estrazione-analisi-archiviazione di biomarker contenuti nelle immagini diagnostiche (morfologia, densità, dimensioni,

funzionali, cellularità, angiogenesi ...). Tali biomarcatori corrispondono all'insieme della semeiotica e diagnostica radiologica (l'intero imaging) che caratterizza il fenotipo dell'individuo e contribuiscono all'indirizzo terapeutico personalizzato.

Radiogenomica La scienza che estende i contenuti forniti dalla Radiomica e li correla al genotipo. Nel recente Congresso Annuale della Società Americana di Radiologia (dicembre 2016) fra i "Trending Topics in Chest Radiology" proposti spiccava quello delle *"Radiomics and Genomics Correlation"*.

Benché siano attualmente limitate le conoscenze relative a tali correlazioni, la strada è tracciata e già affollata di ricerche. Ad esempio: i genetisti, che s'intendono del fenomeno biologico della **metilazione del DNA** (processo biochimico che controlla l'attività dei geni), hanno trovato che nei fumatori tale fenomeno è molto più vivace, tale da tenere "accesi" più di 1/3 di tutti i siti genetici noti e che esso "si spegne" solo dopo 5 anni dalla dismissione del fumo, esattamente come osservato dai clinici nella valutazione del rischio-fumo. Il fenomeno appare ben correlato con il rischio di aterosclerosi. Ovviamente tale osservazione interessa molto gli pneumologi e i cardiologi secondo i quali la metilazione del DNA, valutata sui monociti, può essere considerata un potenziale biomarker di aterosclerosi sub-clinica nei fumatori (Circ Cardiovasc Genet. 2015). Analogo interesse è suscitato nei soggetti obesi nei quali un aumentato grado di metilazione incrementa, quale fenomeno epigenetico, il rischio di sviluppare malattie associate: diabete di tipo 2, ipertensione e malattie cardiovascolari (Nature 2016). L'obesità addominale sarebbe inversamente associata alla funzione polmonare nei fumatori (PMC Pulm Med 2016).

Conclusione:

La valutazione clinica delle correlazioni cuore-polmone può avvalersi oggi di un solido apporto dell'imaging. Ma in un futuro già iniziato, entrambe le discipline potranno perfezionare l'inquadramento più preciso del singolo paziente con la disponibilità dei suoi dati genetici e dei possibili mutamenti della sua personalità biologica legata all'epigenetica ed allo stile di vita. Con tutto il rispetto per l'utilità delle "linee-guida" legate alle singole malattie, l'accuratezza dei dati raccolti in questa nuova visione contribuirà efficacemente ad una scelta più precisa e personalizzata delle terapie. L'obiettivo sembra ancora lontano ma appaiono solide, convincenti e perfino affascinanti le argomentazioni ed i risultati finora raggiunti. Il progetto della *Precision Medicine* ha bisogno di supporto culturale continuativo ed innovativo ma anche dell'entusiasmo giustificato dalle verifiche fin qui concretizzate nelle procedure di collegamento tra il patrimonio genetico e la realtà clinica del singolo soggetto.

Probabilmente va condiviso lo spirito di Steve Jobs secondo il quale nella realtà attuale *".... c'è bisogno di persone tanto folli da pensare di poter cambiare il mondo"*.

Prof. Giovacchino Pedicelli, Primario Emerito Radiologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: giopedicelli@gmail.com

ECM “Cuore Polmone 2017”

Presidente: Alfonso Maria Altieri

Comoderatori: Giovanni Minardi, Giuseppe Munafò, Giovanni Peliti

Seconda giornata “Il Polmone malato e il Cuore”

21 marzo 2017

Coordinatori: Giuseppe Munafò, Giovanni Peliti

Fisiopatologia del Sistema Cuore - Polmone vista dallo pneumologo

C. Mollica

Cuore e polmoni nei secoli

Lo studio anatomico-funzionale di cuore e polmoni è legato alle disquisizioni antiche inerenti la **sede dell'anima** quale responsabile della vita.

Dov'è la sede dell'anima?

- nel cranio (cervello), in quanto “*centro della ragione o dello stato di veglia*” (Ippocrate, 460 a.C. circa – 377 a.C.), a seguito di osservazioni inerenti lo stato di afasia conseguente ai traumi cerebrali, definizione questa che meriterebbe di essere considerata di tipo “A” della EBM;
- nel torace (cuore), in quanto “*responsabile dell'attenzione e dell'intelletto*” (Aristotele, 384 a.C. – 322 a.C. e Galeno, 129 – 201 d.C. circa)
- Avicenna (980 d. C. - 1037) mediò tra le due, definendo il cervello “*principe delle facoltà mentali*” e il cuore “*responsabile dell'attività vitale organica*”
Senza peraltro omettere quanto asserito da Cartesio (1596 - 1650), secondo il quale la sede dell'anima sarebbe nella ghiandola pineale (“*C'è nel cervello una piccola ghiandola in cui l'anima esercita le sue funzioni più specificamente che non nelle altre parti*”. Art 31)¹

a) *L'apparato cardio-vascolare nei secoli....e l'origine di alcuni termini medici*

L'importanza che avevano a quei tempi le dottrine sugli "spiriti vitali" ne facevano il cardine degli studi di fisiologia; il sangue, portatore per definizione dello spirito vitale, e la circolazione, che ne permetteva la distribuzione ai diversi organi, furono pertanto oggetto di massimo interesse fin dai tempi di Ippocrate e Galeno.

Un disegno del cuore - stilisticamente molto ben rappresentato - risalente al periodo Aurignaziano (Paleolitico superiore, all'incirca da 40.000 a 18.000 anni da oggi) appare in una grotta di Pindal (presso Altamira, Spagna); poi in un geroglifico egiziano risalente al 1750 a.C. ed in un ideogramma cinese².

Dobbiamo a Carlo Ruini l'aver riassunto gli aspetti salienti inerenti la circolazione del sangue, così come venivano scoperti nei secoli dai diversi filosofi-scienziati³.

Pertanto emerge, ad esempio, che per Platone (428/427 a.C. – 348/347 a.C.) il cuore dà origine alle vene e al sangue; il quale, a sua volta col proprio movimento determina il polso e le variazioni dello stato di coscienza che ne conseguono, allorché si presenti aritmico (Ippocrate).

Laddove Galeno, dimostrando che anche le arterie contengono sangue, unifica sistema arterioso e venoso, Vesalio (1514–1564), nella "De Humani Corporis Fabrica"⁴ esalta l'importanza delle sezioni anatomiche ai fini della conoscenza del corpo umano, e Serveto (1511 – 1553), studiando la circolazione ematica dal fegato al ventricolo destro attraverso la vena cava inferiore, e poi al polmone, per primo descrive la circolazione polmonare; sarà poi il suo successore Realdo Colombo (1516 –1559), anatomista, a completare l'intero disegno della circolazione.

È forse il caso di accennare, in questa sede, all'origine "antica" di molti termini in uso nella pratica medica quotidiana. Il termine carotidi, ad esempio, prende origine dalla parola greca "Karosis" ("κάρωσις": torpore, sonnolenza), come conseguenza dell'effetto soporifero (fino alla perdita di coscienza) che consegue alla pressione sulle stesse (Erasistrato, 305 a.C. - ?, 250 a.C. circa); Rufus⁵ le chiamò "*arterie del sonno*"; Vesalio "*arterie soporifere*", mentre il termine *lipotimia* (dal greco "λειπωτιμία": leipotimia) - deriverebbe da "λείπειν": lasciare, abbandonare e "θυμός" soffio vitale, stato di coscienza - pertanto: perdita di coscienza; sarebbe stato impiegato per primo da Areteo di Cappadocia, medico greco che esercitò a Roma nel I secolo d.C.⁶

b) *Il polmone e l'albero respiratorio...nei secoli...*

Il termine "polmone", derivante dal greco "*Pneuma*" (πνεύμα), "*respiro*", "*aria*", "*soffio vitale*", ha assunto svariati significati, in funzione della interpretazione data dai diversi filosofi.

Per i Presocratici rappresenterebbe *l'anima*, *l'archè* (ἀρχή), impalpabile e invisibile, ma anche un "*oltre vuoto*" che "*soffiandovi dentro si gonfia*"; per gli Stoici sarebbe *lo spirito* che appartiene al dio che dà vita alle cose e le guida secondo i suoi voleri; interpretazione affine, per certi versi, a quella della dottrina Cristiana, ove *pneuma* significa *spirito*, dall'ebraico רוּח ("ruah"), *vento*, e, anche, *respiro*.

Ma, mentre il termine *pneuma* presentava svariati significati, verosimilmente a causa della non chiara comprensione della sua reale funzione di "scambiatore di gas respiratori", il ruolo di trachea e bronchi fu ben presto chiaro, pur nelle diverse interpretazioni.

Infatti...

- "L'aria esterna, convogliata all'interno, incrementava la "sostanza vitale" (Ippocrate);
- "si trasformava in un "afflato psichico".. permettendo al cuore di sopravvivere...." "il corpo muore se il cuore è privo di respiro" (Galeno);
- "il respiro è strettamente congiunto alle parti vitali dell'intero organismo..così da collegare l'atto della respirazione alla vita" (Avicenna)

A testimonianza del significato "profondo" che si attribuiva al polmone (e all'albero respiratorio) - qui forse inteso nel significato di "spirito" - è l'amuleto di corallo che adorna il collo del Bambino dipinto da Piero della Francesca in onore di Federico da Montefeltro (1472-74) conservato alla Pinacoteca di Brera a Milano⁷.

Il sistema Cuore-Polmoni ai giorni nostri : note di fisiopatologia

Molti sono i motivi per i quali cuore e polmoni devono essere trattati secondo un'ottica comprensiva dei principi funzionali propri dei due organi, che, non a caso, formano un "Sistema" (Tab.1)

- Hanno la stessa origine embriologica: i 2 apparati derivano dal Mesoderma splancnico
- Condividono la medesima gabbia toracica (obbediscono alle stesse leggi della meccanica)
- Esercitano entrambi un'azione di pompa (ventricolare e del "mantice" polmonare)
- Esercitano entrambi un'azione idraulica (circolazione polmonare e sistemica)
- Presentano medesima finalità biochimica (trasporto di O₂) (polmone capta e cuore distribuisce)
- Necessitano di trattamento combinato in situazioni critiche
- Esercitano entrambi impatto importante sulla sanità pubblica (Cardiopatia ischemica, BPCO)

Tab.1 Motivi in base ai quali Cuore e Polmoni necessitano di un approccio consensuale

Nella Tabella 2 sono elencate le principali strutture componenti il Sistema Cuore-Polmone: le modificazioni (Δ) di ciascuna si traducono in altrettante variazioni di quella contigua.

Δ gabbia toracica \leftrightarrow Δ Ppl (Pressione intra-pleurica) \leftrightarrow Δ Paw (Palveolare) \leftrightarrow
 Δ Pcapillari peri-alveolari \leftrightarrow Δ P vasi extra-alveolari \leftrightarrow Δ PaP (Parteria Polmonare) \leftrightarrow
 Δ Patrio-vent Sn \rightarrow Δ Paorta \rightarrow Δ Gittata Cardiaca \rightarrow Δ Flusso ematico al circolo sistemico

Tab.2 : "Catena" dei processi fisio-patologici inerenti il Sistema Cuore-Polmoni

Nella Figura 1 è rappresentata l'Unità Cardio-polmonare con i rapporti esistenti tra funzione cardio-circolatoria e processo respiratorio⁸.

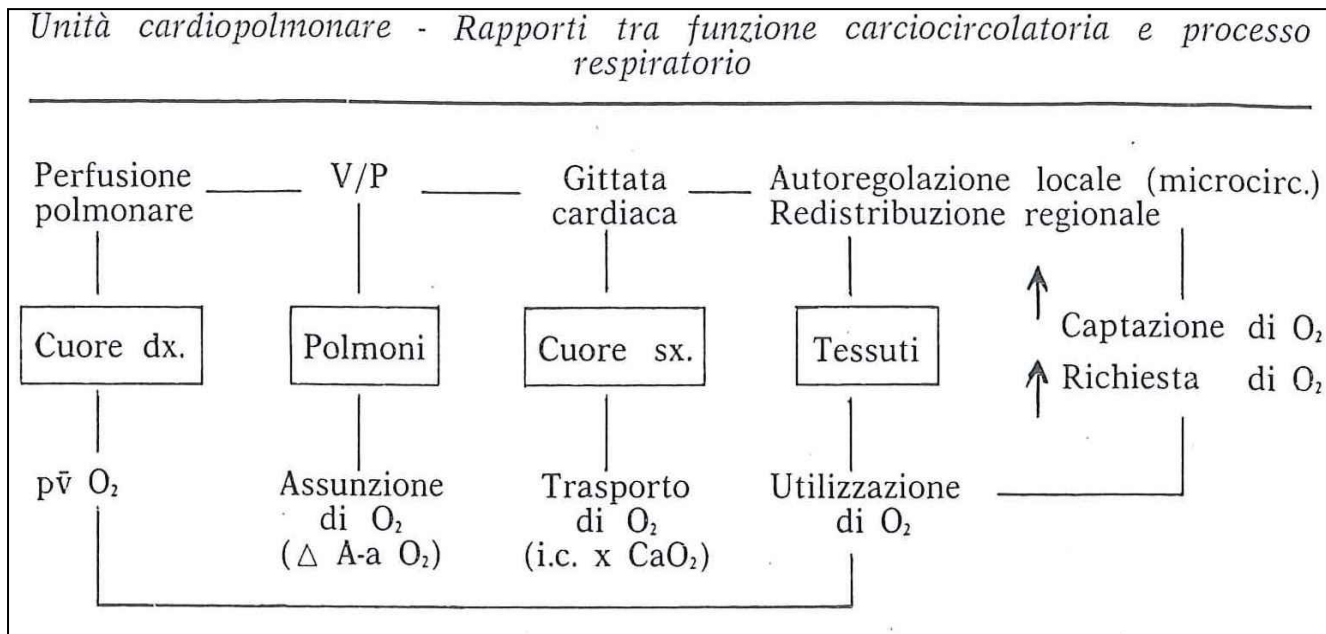


Fig. 1 . Unità cardio-polmonare (spiegazioni nel testo) Da Carratù L⁸.

Lascio tuttavia ai Colleghi cardiologi l'onere del trattamento della fisiopatologia dell'apparato cardio-circolatorio e mi soffermerò brevemente sugli aspetti salienti del circolo polmonare - vero "target" del mio intervento - in condizioni fisiologiche e sulle sue modificazioni in corso dei processi patologici di più frequente riscontro in Pneumologia.

Il circolo polmonare e le resistenze capillari polmonari: *alta capacitanza, bassa resistenza*

Embriologicamente l'arteria polmonare comune ed i suoi due rami principali derivano dall'abbozzo cardiaco primitivo; le arterie periferiche derivano da una rete vascolare che si forma intorno ai bottoni bronchiali e cresce in stretta correlazione con ogni ramificazione delle vie aeree.

La circolazione polmonare avviene grazie alla "vis a tergo" da parte delle sezioni destre (Dxt) del cuore; l'atto dell'inspirazione contribuisce, peraltro, al richiamo di sangue dalla vena cava inferiore all'atrio dx, grazie all'incremento della negatività intra-pleurica che ad esso consegue (*funzione di mantice polmonare*). Le conseguenze emodinamiche di quanto sopra saranno trattate nel paragrafo "Effetti della VA sul circolo polmonare".

Il circolo polmonare è un sistema "a capacitanza" ("*continuazione del letto venoso sistemico*") che *in condizioni fisiologiche* oppone *basse resistenze* alla pompa cardiaca. Le Pressioni vascolari polmonari (P.V.P.) sono basse (1/5 delle P nel circolo sistemico) (Tab. 3).

- **PAPs = 25 mmHg**
- **PAPm = 15 mmHg**
- **Pcapillari= 10 mmHg**

Tab. 3 Valori normali delle PVP

I vasi polmonari sono molto *distensibili*: infatti, come vedremo, in VA essi possono *collassare* a seguito di iper-inflazione. La PaP = Volume / m' x Resistenze vascolari al flusso.

Anche il circolo polmonare obbedisce alla legge della dinamica dei fluidi o di legge di Poiseuille⁹, secondo cui:

$$R = \frac{8 \times \pi \times L \times \eta}{r^4}$$

Dove L è la lunghezza totale dei vasi, $\pi = k$, η = viscosità del fluido, r = raggio della sezione totale dei vasi perfusi e di quelli reclutabili (letto vascolare).

Ne consegue che la PaP aumenta per incremento del volume / m' (*durante lo sforzo*) o delle resistenze al flusso ematico; ovvero se si riduce il letto vascolare polmonare [r^4] (*enfisema, interstiziopatie, fibrosi, ARDS*); ma anche per iper-viscosità ematica [η], conseguente ad ipossia cronica (*BPCO, enfisema, altitudine*), o in situazioni di ostruzione al flusso ematico (*valvulopatie*).

La perfusione (Q) e la ventilazione (Va) del polmone

Il flusso ematico non è uniforme; esiste un gradiente verticale di pressione dovuto alla legge di gravità (o pressione idrostatica) che fa sì che (in posizione eretta) la perfusione (Q) aumenti dagli apici alle basi: pertanto, in condizioni normali gli apici sono ipoirrorati rispetto alle basi, anche perché i capillari peri-alveolari risultano compressi dalla maggiore pressione esistente negli alveoli (pressione intralveolare o "Pressure airways": Paw).

Tuttavia agli apici la Q aumenta con l'esercizio e con la postura, passando dall'orto al clinostatismo.

Esiste, altresì, un gradiente verticale di Ppleurica (in posizione eretta). Infatti, dall'apice alla base, la Ppleurica diviene sempre meno negativa; il che comporta che gli alveoli all'apice siano più espansi, alle basi lo siano meno. Ne consegue che gli apici saranno più ventilati delle basi¹⁰.

Nella Figura 2 il grafico della curva P/V mostra come agli apici la compliance sia minore che alle basi.

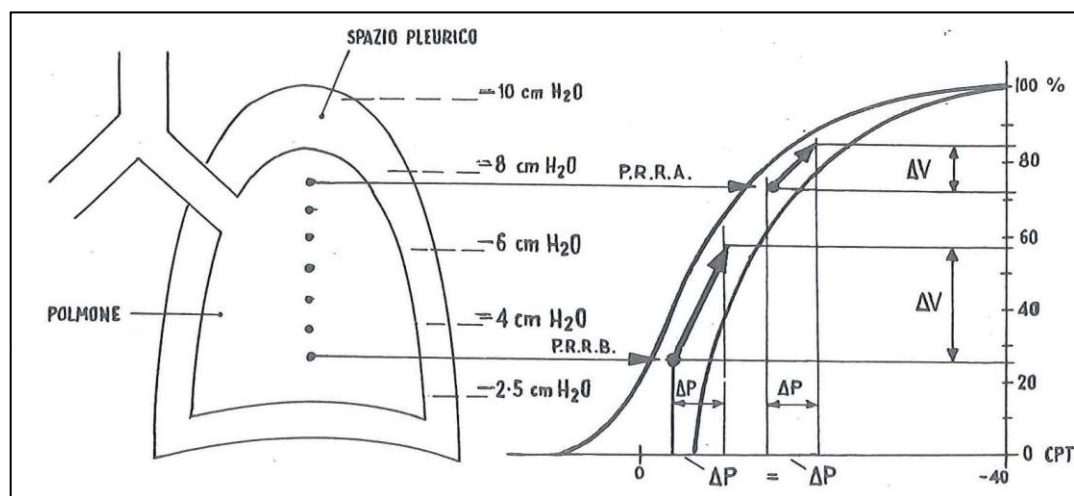


Fig. 2: Gradiente di Ppleurica in posizione eretta: dall'apice alla base la Ppleurica diviene sempre meno negativa; (spiegazioni nel testo). *Legenda:* P.R.R.B.: punto di riposo respiratorio alle basi; P.R.R.A.: punto di riposo respiratorio agli apici. *Da:* Tiengo M.¹⁰.

In definitiva gli apici si trovano ad essere più ventilati e meno perfusi delle basi: il che spiega, tra l'altro, la più frequente localizzazione a livello apicale di patogeni aeroccontaminanti, del tipo bacillo di Koch.

a) Disomogeneità del rapporto ventilazione/perfusione V_a/Q

Da quanto sopra consegue che la ventilazione ed il flusso ematico, nei vari distretti polmonari, non sono uniformi. In un polmone eretto il rapporto V_a/Q diminuisce dall'apice alla base¹¹. Fisiologicamente la ventilazione aumenta lentamente dall'apice alla base del polmone, la perfusione invece aumenta rapidamente. Ne consegue che esiste una disomogeneità del rapporto ventilo/perfusorio nel polmone in posizione eretta con rapporto che va diminuendo dagli apici (3,3) alle basi (0,63). Così che la V_a passa da 0,24 a 0,82 L/m, mentre la Q aumenta da 0,07 ad 1,29 L/m.

Il suddetto fenomeno è causa di modificazioni degli scambi gassosi; infatti, procedendo dagli apici alle basi, la PaO_2 passa da 132 ad 89 mmHg, la $PaCO_2$ invece sale da 28 a 42 mmHg, ed il pH varia da 7,51 agli apici a 7,39 alle basi: si può affermare dunque che agli apici sia presente una situazione acido-base di alcalosi respiratoria (dovuta all'incremento della V_a), che va invece normalizzandosi alle basi.

b) Le 3 zone di West

La diversa distribuzione del flusso ematico, e la discrepanza rispetto alla ventilazione, determinano la suddivisione del polmone in tre zone che dipendono dai valori della P arteriosa (P_a), della P alveolare (P_A) e della P venosa (P_v)¹¹.

- In zona I (apicale): $PA > Pa > Pv$: ne deriva che la Q è molto ridotta, come dimostrato dalla "oligo-emia" apicale delle radiografie standard del torace (Rx);
- in zona II (centrale): $Pa > PA > Pv$: ne consegue che in situazioni di iper-inflazione, allorchè la $PA > Pa$, il flusso venoso polmonare si interrompe; non ci sarà ritorno alle sezioni sinistre del cuore e la gittata cardiaca (C.O.) si ridurrà notevolmente. (vedi § " *Effetti della VA sul circolo polmonare* ").
- in zona III (basale): $Pa > Pv > PA$.: ne consegue edema alveolare a seguito di stasi di circolo ed incremento della Pvenosa, come avviene in condizioni di prolungato allettamento, o in assenza di un adeguato drenaggio linfatico, ovvero nello scompenso cardiaco.

Situazione questa che si traduce nel reperto auscultatorio di "crepitii bi-basali"

c) *Disaccoppiamento o "mismatch" Va/Q*

Già in condizioni fisiologiche ventilazione e perfusione non sono accoppiate in diverse regioni polmonari; il che comporta una dispersione delle aree a rapporto Va/Q pari ad 1 (cioè dove non c'è disaccoppiamento o "mismatch" Va/Q), e spiega il valore di SaO₂ che, anche nel normale, non raggiunge il 100% .

In condizioni patologiche il suddetto fenomeno è fortemente esaltato, tanto da dare origine a:

- zone con alveoli **ventilati ma ipo-non perfusi** (TEP, Fibrosi): **effetto spazio morto** (Vd/Vt)
- zone con alveoli **perfusi ma ipo-non ventilati** (BPCO, Atelettasie): **effetto shunt** (Qs/Qt)

Per gli ulteriori approfondimenti del tema vedi¹¹.

Fisiopatologia del tono vascolare polmonare

Il tono vascolare è mediato dai neuropeptidi non-adrenergici non-colinergici (angiotensina II, fattore natriuretico atriale, peptide vasoattivo intestinale), e dagli autacoidi (istamina, serotina, bradichina).

a) *Effetti del volume polmonare (atti respiratori) sul circolo*

Alti volumi polmonari sono in grado di determinare basse P e basse R a livello dei vasi extra-alveolari¹¹, come si ha nel neonato alla prima inspirazione che precede il pianto; l'incremento del volume polmonare alla nascita per rapide e profonde inspirazioni e della negatività pleurica (fino a -50 mmHg) determinano costrizione della v. ombelicale con iperafflusso di sangue (100 ml) dalla placenta ("trasfusione placentare"); fenomeno questo legato alla distensione dei vasi extra-alveolari, quindi alla conseguente riduzione delle R vascolari (< 1/5 delle R esistenti nei vasi uterini), con incremento del flusso polmonare, della P in atrio Sn e sul setto inter-atriale; il che porta alla chiusura del Forame Ovale e del dotto arterioso¹².

b) Effetti di ipossia diffusa e di acidosi sul circolo

Si produce vasocostrizione per riduzione della sezione totale dei vasi polmonari (r^4) cui consegue aumento delle R ed ipertensione in arteria polmonare (PaP) a mezzo di un meccanismo diretto sulle fibro-cellule muscolari lisce (fosforilazione ossidativa)¹³ ovvero di un meccanismo indiretto, conseguente alla liberazione di mediatori chimici^{14,15}.

Occorre considerare, peraltro, che laddove la vaso-costrizione conseguente ad ipossia acuta è un meccanismo potenzialmente reversibile (CPA: cuore polmonare acuto) interpretabile come fenomeno di compenso atto a ridurre il disaccoppiamento ("mismatch") ventilo/perfusorio (V_a/Q), la risposta all'ipossia cronica invece consiste in un rimodellamento irreversibile della muscolatura liscia dei vasi e dei tessuti che la circondano, con persistente aumento delle resistenze al flusso (CPC: cuore polmonare cronico)¹⁶. Tale dicotomia di risposta all'ipossia - acuta o cronica - può spiegare le diverse sequele fisiopatologiche che si hanno in malattie caratterizzate dalla presenza di un'ipossia regionale, quali l'aterosclerosi, l'ipertensione polmonare, l'anemia falciforme e la sclerodermia.

In patologia respiratoria i fenomeni suddetti sono noti da tempo; è stata inoltre dimostrata la relazione inversa esistente tra entità dell'ostruzione e percentuale di enfisema rilevato alla TAC, con riempimento ventricolare S_n (V_s) e riduzione della gittata sistolica, senza peraltro modificazioni evidenti della frazione di eiezione (FE) del V_s , non essendoci un deficit di pompa di origine cardiaca¹⁷.

c) Ruolo dell'endotelio

Risale ai primi anni '90 - e diviene sempre più rilevante in molte situazioni patologiche (ipossia, shock settico, by-pass artero-venoso..etc), arricchendosi di continui aggiornamenti - il ruolo centrale dell'endotelio quale struttura in grado di modulare il flusso ematico tramite la messa in circolo di sostanze vaso-attive, come la prostaciclina e l'ossido nitrico (NO), e di mediatori dell'infiammazione (metaboliti dell'ac. arachidonico), in grado di determinare grossolane alterazioni della permeabilità vascolare polmonare, come si verifica, ad es., nell'ARDS¹⁸, quando non uno stato pro-aggregativo, causa quest'ultimo di eventi coronarici acuti, come si ha nella polmonite batterica acquisita in comunità (CAP) di grado severo¹⁹.

In questi casi (CAP), infatti, patogeni della parete cellulare batterica e tossine intracellulari interagiscono con i macrofagi con liberazione di citochine pro-infiammatorie (IL-1Beta, IL-6-8-17-18, TNF) che attivano l'endotelio vascolare determinando una risposta infiammatoria sistemica e uno stato pro-coagulativo. Concorrono all'attivazione dell'endotelio anche meccanismi di attivazione piastrinica ed il coinvolgimento dei Neutrofili.

Meccanismi per certi versi analoghi vengono chiamati in causa anche per le OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), ove, l'ipossia intermittente (ma protratta nel tempo), accanto alla vasocostrizione ed all'ipertensione polmonare, è causa di un'alterazione dell'endotelio dovuta allo stress ossidativo e all'infiammazione vascolare e sistemica innescate dalla liberazione, tra gli altri, di radicali liberi dell'Ossigeno (ROS)²⁰ e da conseguente "espressione" di fattore di permeabilità e di crescita vascolare endoteliale

(VPF/VEGF), responsabili, questi ultimi, di angiogenesi e predisposizione all'instaurarsi di svariate patologie, quali il diabete, l'ictus, il cancro ed il deterioramento cognitivo²¹.

d) *Lo scompenso cardiaco: gli effetti emodinamici sul polmone*

Si è visto come le modificazioni della PaP, o lo stato pro-coagulativo che si viene a determinare in corso di patologie respiratorie possano influenzare la funzione cardiaca; qui di seguito ci soffermeremo brevemente sulle modificazioni anatomo-funzionali del polmone in corso di scompenso di cuore.

Tale frequente situazione patologica riconosce svariate cause, tra le quali miocardiopatie, valvulopatie, iponchia, e sovraccarico di liquidi (colloidi / cristalloidi), o trasfusioni di sangue, e si traduce in un incremento del post-carico con aumento della Pv polmonare in zona III di West. Ne consegue stravasamento e riempimento alveolare di trasudato.

È ben noto in tale situazione il reperto auscultatorio di crepitii bi-basali (vedi § *Le 3 zone di West*) conseguente all'edema alveolare, la cardiomegalia con ingrandimento del peduncolo vascolare ed il versamento pleurico (nello stadio avanzato), in un quadro radiografico del torace di "polmone cardiaco", con segni di imbibizione alveolare per incremento della EVLW ("*extra-vascular lung water*": acqua polmonare extra-vascolare)²² ed interstiziale ("*strie B di Kerley*").

L'aumento del rapporto cardio-toracico ed il versamento pleurico consensuale, si traducono in un quadro spirometrico restrittivo con riduzione della compliance toraco – polmonare ed incremento di lavoro respiratorio ("*Work of Breathing*": WoB).

Nello stadio iniziale, spesso, sono presenti unicamente sibili espiratori ("asma cardiaco") conseguenti alla limitazione del flusso espiratorio ("*Flow limitation*") dovuto all'edema peri-bronchiolare, che determina un quadro spirometrico ostruttivo, come da impegno delle "piccole" vie aeree, con riduzione del massimo flusso espiratorio medio tra il 25 e il 75% della capacità vitale forzata (MMEF 25-75% CVF), non, o scarsamente reversibile al test di broncodilatazione.

La riduzione del test di Diffusione al CO (Ossido di Carbonio) (DLCO), conseguente all'edema interstizio-alveolare, è reperto costante fin dallo stadio iniziale dello scompenso cardiaco.

L'aumento del WoB porta ad insufficienza respiratoria, inizialmente ipossiémica, di tipo I o "lung failure"²³, indi - in fase avanzata - anche ipercapnica.

È superfluo precisare che la terapia idonea, in fase iniziale, non consiste nell'impiego dei bronco-dilatatori, per i quali occorre valutare la scarsa efficacia sulle cause della "flow limitation" verso l'indubbio effetto collaterale sfavorevole su conduzione e performance cardiache; quanto nell'impiego di farmaci che siano in grado di ridurre l'incremento del post-carico, e l'ipervolemia (diuretici). La ventilazione artificiale (VA) a Pressione Positiva Continua (CPAP), attuata per lo più con metodica non-invasiva, si è dimostrata utile fin nelle fasi iniziali di EPA.

e) *Farmaci impiegati in patologia respiratoria che interagiscono con la funzionalità cardiaca*

- Ossigeno (O₂), oltre a ridurre la "guida ipossica del respiro" determina vasodilatazione polmonare con incremento del mismatch Va/Q, cui consegue ipercapnia;
- Ossido Nitrico (N.O.), quando somministrato in VA a 16 p/milione nell'ARDS in fase iniziale, determina vasodilatazione distrettuale (polmonare) con riduzione del mismatch Va/Q, e conseguente miglioramento degli scambi gassosi; attualmente di impiego controverso per effetti collaterali sfavorevoli a livello renale²⁴.
- Teofillina (inibitore delle fosfodiesterasi), noto bronco-dilatatore: per azione sull'ino e batmo-tropismo, causa tachiaritmia (antagonizza recettore A_{1A} dell'adenosina), e vasodilatazione polmonare, verosimilmente per abolizione del riflesso di vaso-costrizione ipossica, peggiorando il mismatch Va/Q - peraltro già presente nelle patologie ostruttive (BPCO, asma bronchiale) per le quali è stata impiegata in passato - così determinando ipossiemia. La sua clearance si riduce in corso di scompenso cardio-congestizio²⁵.
- Idro-clor-tiazide, di impiego comune in patologia cardio-respiratoria, per la quale vengono descritti quadri di E.P.A. , con un m.a. verosimilmente allergico²⁶.
- Ventilazione Artificiale (VA) attuata con apparecchi insufflatori, per la quale si rimanda al prossimo § "*Effetti della VA sul circolo polmonare*".

f) *Effetti della VA sul circolo polmonare*

Le conseguenze emodinamiche di quanto trattato nel § sul *Circolo polmonare e le Resistenze capillari polmonari* si rendono evidenti in corso di ventilazione artificiale (VA); i ventilatori esterni (polmone d'acciaio, corazza, "poncho"), che assistono l'atto inspiratorio incrementando la negatività pleurica, esaltano infatti il processo di "suzione" del sangue dalla v. cava inferiore, determinando un iper-afflusso al cuore Dxt e quindi ai polmoni, in tal modo ricalcando l'azione fisiologica del complesso toraco-polmonare, e favorendo gli scambi gassosi.

Effetti emodinamici opposti si verificano invece in VA a pressione positiva, dal momento che l'insufflazione della miscela gassosa (aria-O₂) andrà ad incrementare la Palveolare (Paw) fino a superare la PaP, in tal modo trasformando gran parte del polmone in zona I di West, e così impedendo il ritorno venoso - tramite le vene polmonari - alle sezioni sinistre (Sn) del cuore, con conseguente riduzione della gittata cardiaca (C.O.) ed in definitiva con ridotto apporto di ossigeno (O₂) ai tessuti.

Pertanto la VA a pressione negativa con i ventilatori esterni è stata definita più "fisiologica" della VA a pressione positiva erogata con apparecchi insufflatori (VA tradizionale)²⁷.

Da tempo si cercano modelli ("pattern") ventilatori sempre più fisiologici applicando - anche in VA tradizionale - tecniche in grado di minimizzare il danno emodinamico suddetto²⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Descartes R. Le passioni dell'anima In: Descartes R. Opere. Bari: Laterza, 1967; Vol. II, 420-42.
2. Schechter DC, Lillehei CW, Soffer A. History of sphygmology and of heart block. *Dis Chest* 1969; 55: 535-79.
3. Ruini C. Curiosità Storiche e bibliografiche intorno alla scoperta su "La circolazione del sangue". Bologna: Zanichelli, 1873; 17-39.
4. Murray JF. A thousand years of pulmonary medicine: good news and bad. *Eur Respir J* 2001;17: 558-65.
5. Albrecht von Haller. *Elementa physiologiae corporis humani*. Losanna: Francisci Grasset, 1766.
6. Weber G. Areteo di Cappadocia: interpretazioni e aspetti della formazione anatomo-patologica del Morgagni. Firenze: Olschki ed., 1996.
7. Lavin MA, Redleaf MI. Heart and Soul and the Pulmonary Tree in Two Paintings by Piero della Francesca. *Artibus et Historiae* 1995; 31: 9-17.
8. Carratù L. Fisiopatologia della circolazione polmonare e trasporto dell'O₂. *Lotta contro la Tbc* 1986; 56: 386-92.
9. Silvestroni P. *Fondamenti di chimica*. 10. ed. Milano: CEA; Bologna: Zanichelli, 1996: 201.
10. Tiengo M. Ventilazione ed assistenza respiratoria in anestesia e rianimazione. Milano: Libreria Cortina Ed, 1977: 87.
11. West JB. *Fisiologia della respirazione*. Padova: Piccin, 2014.
12. Moretti C, Fassi C, Barbarà CS, et al. Embriologia del Polmone. In: *Pneumologia Pediatrica*. Ghezzano (Pisa): Primula Multimedia ed, 2004; Vol 4, n° 14: 2-11.
13. Ingram RH, Szidon JP, Fishman AP. Response of the main pulmonary artery of dogs to neuronally released versus blood-born Norepinephrine. *Circulation Research* 1970; 26: 249-62.
14. Sommer N, Strielkov I, Pak O, Weissmann N. Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur Respir J* 2016; 47: 288-303.
15. Paffett ML, Walker BR. Vascular adaptations to hypoxia: molecular and cellular mechanisms regulating vascular tone. *Essays Biochem* 2007; 43: 105-19.
16. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 74-84.
17. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217-27.
18. Searle NR, Sahab P. Endothelial vasomotor regulation in health and disease. *Can J Anaesth* 1992; 39: 838-57.
19. Feldman C, Anderson R. Polmonite acquisita in comunità. Patogenesi degli eventi cardiaci acuti e potenziali terapie supplementari. *CHEST edizione Italiana* 2015; 4: 56-65.
20. Naresh A. Ipossia intermittente e OSA. *CHEST edizione Italiana* 2015; 1: 19-27.
21. Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1835-42.
22. Giuntini C, Pistolesi M, Miniati M, Fazio F. Theoretical and practical considerations of measuring extravascular lung water. *J Thorac Imaging* 1988; 3: 36-43.
23. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J (Suppl)* 2003; 47: 3-14s.
24. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 27: CD002787.
25. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 901-6.

26. Vereda A, Cárđaba B, Quirce S, et al. Immunological studies in a case of hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 297-8.
27. Gunnella G. Basi fondamentali del trattamento intensivo dell'insufficienza respiratoria acuta delle BPCO In: Pasargiklian M. *Trattato di Medicina Respiratoria*. Padova: Piccin, 1983; Il vol: 1485-1515.
28. Ranieri VM, Dambrosio M, Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. *Eur respir J* 1996; 9: 1283-92.

Prof. Corrado Mollica, già Dirigente Pneumologo, Az. Osp. San Camillo-Forlanini

Per la corrispondenza: c.mollica@libero.it

BPCO: Terapia doppia LAMA-LABA

A.M. Altieri

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia progressiva e distruttiva delle vie aeree e del parenchima polmonare; è caratterizzata da ostruzione bronchiale persistente che, solitamente, si associa ad una risposta infiammatoria cronica ai danni delle vie aeree e del polmone¹.

Dal punto di vista epidemiologico la BPCO rappresenta una importante causa di morbilità e mortalità nel mondo e in Italia, dove, in presenza di ricovero ospedaliero per riacutizzazione, la mortalità intraospedaliera varia tra il 5 e il 7% e quella nei due anni successivi può superare il 20%².

In Italia purtroppo solo il 36% dei Pazienti è diagnosticato e l'81% è in trattamento. Infatti la malattia resta di solito non diagnosticata fino a quando non è clinicamente evidente e già avanzata, per lo più diagnosticata nella sesta decade di vita quando la funzione respiratoria è significativamente compromessa. Si può affermare che la BPCO è una delle *patologie croniche con maggiore sottodiagnosi*. Persino Pazienti ricoverati in Pronto Soccorso per una chiara riacutizzazione di BPCO non avevano mai ricevuto una corretta diagnosi di BPCO pur assumendo regolarmente LABA/LABA/ICS da soli o in associazione³.

Una delle cause si può far risalire alla scarsa percezione del problema BPCO da parte dell'opinione pubblica e alla discordanza nella percezione dei sintomi e della loro gravità da parte di medico e paziente⁴.

I processi patologici a carico delle grandi vie aeree sono responsabili dei sintomi cardine della BPCO quali tosse e produzione abnorme di espettorato, mentre quelle a carico delle piccole vie aeree e del parenchima spiegano le alterazioni della funzione respiratoria.

Diversi elementi fisiopatologici sono importanti nella malattia. Il più rilevante è sicuramente l'ostruzione al flusso aereo che risulta solo parzialmente reversibile. L'ostruzione al flusso è poi diversamente associata ad aumento del volume residuo e alterazione del rapporto volume residuo/capacità polmonare totale, una distribuzione non uniforme della ventilazione e un alterato rapporto ventilazione/perfusione. Il paziente BPCO presenta caratteristicamente una riduzione del rapporto VEMS/CV con una risposta scarsa ai broncodilatatori. L'ostruzione è il risultato di una eccessiva limitazione del flusso aereo dovuta alla riduzione di calibro delle vie aeree e distruzione parenchimale associate a fenomeni di infiammazione e rimodellamento soprattutto delle vie aeree più periferiche.

L'interessamento delle vie aeree induce quindi, ostruzione al flusso legata principalmente a restringimento del lume bronchiale, ipertrofia e contrazione della muscolatura bronchiale e distorsione e obliterazione dei bronchioli terminali.

Nell'interessamento del parenchima polmonare con danno enfisematoso l'ostruzione al flusso è prevalentemente connesso a cause estrinseche conseguenti alla riduzione del ritorno elastico per distruzione proteolitica della trama elastica polmonare.

Le due situazioni fisiopatologiche spesso si intrecciano e l'ostruzione al flusso aereo è il risultato della combinazione delle due cause. Queste alterazioni patologiche determinano iperinsufflazione polmonare statica e iperinsufflazione polmonare dinamica, mal distribuzione del rapporto ventilazione/perfusione che si associano ad importanti complicanze e comorbidità molto comuni specie nei soggetti anziani.

La diagnosi clinica di BPCO si basa sulla identificazione di una anamnesi positiva per fattori di rischio per la malattia e sulla presenza di sintomi quali dispnea, di solito progressiva e peggiorata dall'esercizio, tosse cronica e/o presenza di catarro. In questo contesto clinico la spirometria è indicata come l'esame essenziale per la conferma diagnostica.

Il trattamento della BPCO ha come scopo principale: migliorare i sintomi, la funzione respiratoria, e la tolleranza allo sforzo riducendo la resistenza delle vie aeree e quindi l'intrappolamento dell'aria, inoltre può condurre ad una riduzione della velocità di decadimento funzionale, la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni così come il numero e il tempo di degenza in ospedale.

In questo contesto il trattamento di prima linea è rappresentato (evidenza A) dai broncodilatatori a lunga durata d'azione (beta2 agonisti a lunga durata d'azione LABA e anticolinergici a lunga durata d'azione LAMA). Nei pazienti sintomatici la combinazione a dose fissa di un LAMA e di un LABA è una strategia per ottimizzare la broncodilatazione vs le monoterapie.

Il razionale per la terapia broncodilatatrice di combinazione nella BPCO è legata alla distribuzione dei due diversi recettori sull'albero bronchiale così che gli antimuscarinici sono più efficaci nelle vie aeree prossimali e i beta-agonisti sono relativamente più efficaci nelle vie aeree distali.

LABA e LAMA agiscono a livello della muscolatura liscia bronchiale con meccanismo distinto e complementare. I LAMA inibiscono la broncoostrizione bloccando il recettore M3 a livello della muscolatura liscia (ma anche bloccando M2), mentre i LABA broncodilatano direttamente agendo sul recettore beta2 adrenergico: *la conseguenza fisiomeccanica è una maggiore stabilità clinica e meno sintomi*. Le interazioni tra i due sistemi sono complesse: si può parlare anche di sinergia o meglio di complementarità. La combinazione fissa di LAMA+LABA nello stesso device è utile per massimizzare la risposta senza aumentare i dosaggi, incrementare la compliance e semplificare la gestione della BPCO.

La Commissione Europea ha approvato alla fine del 2014 l'associazione precostituita LAMA-LABA per i pazienti con BPCO, sulla base dei risultati di 11 studi clinici, condotti in 29 paesi di tutto il mondo.

Attualmente sono disponibili le combinazioni:

- Indacaterolo/glicopirronio
- Vilanterolo/umeclidinio
- Olodaterolo/tiotropio

che si somministrano una sola volta al giorno, mentre

- Formoterolo/aclidinio due volte al giorno.

Ognuna di queste combinazioni ha un suo particolare device che ben si può adattare alla diversità dei singoli pazienti.

Le evidenze desunte dalle numerose sperimentazioni condotte in questi ultimi anni hanno potuto dimostrare che le associazioni sono sicuramente superiori per quanto riguarda la funzione polmonare, la qualità di vita, l'utilizzo di rescue medication e la riduzione del tasso di riacutizzazioni da moderate a gravi rispetto alla somministrazione di un solo componente. Il dato più convincente riguarda il profilo di sicurezza: nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con insufficienza renale, o con insufficienza epatica lieve/moderata, o in pazienti di età superiore a 65 anni. La presenza di eventi avversi, in particolare cardio-cerebro-vascolari, noti per essere legati all'utilizzo dei LABA e/o LABA, è sovrapponibile a quella del gruppo placebo.

- Al momento attuale si può concludere che tutte le associazioni sono migliori rispetto a un singolo monocomponente in termini di miglioramento del trough FEV1, dell'indice di dispnea transizionale, e del SGRQ
- Non è possibile in termini significativi stabilire un gradiente di efficacia.
- Solo un confronto diretto tra le varie associazioni potrà documentare la superiorità dell'una sull'altra.
- La doppia broncodilatazione è migliore di un singolo broncodilatatore indipendentemente dal farmaco impiegato senza aumentare il rischio cardiovascolare⁵.

Per far fronte alla complessità della BPCO la medicina dovrà essere:

- PREDITTIVA: basata sulle mappe genetiche della malattia
- PREVENTIVA: attraverso la riduzione dei fattori espositivi ambientali
- PERSONALIZZATA: orientata alla "fenotipizzazione" della malattia
- PARTECIPATIVA: Basata sull'attiva e consapevole co-gestione medico/paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Update 2016.

2. Blasi F, Cesana G, Conti S. The Clinical and Economic Impact of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Cohort of Hospitalized Patients. *PloS One* 2014; 9: e101228.
3. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S. Underestimation of air way obstruction among young adults using FEV1/FVC < 70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008; 63: 1040-5.
4. Miravittles M, Ferrer J, Barò E, Galera J. Differences between physician and patient in the perception of symptoms and their severity in COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1977-85.
5. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilatation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest* 2016; 149: 1181-96.

Alfonso Maria Altieri, U.O.C. Broncopneumologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: alfoalt@tin.it

Cuore Polmonare

S. D'Antonio

Il termine cuore polmonare indica la presenza di ipertensione polmonare in corso di una malattia respiratoria cronica. In questi casi l'ipertensione polmonare che viene a determinarsi risulta meno grave rispetto a soggetti con patologie del tessuto connettivo, tromboembolismi cronici, ipertensione polmonare primitiva e, soprattutto, malattie interstiziali polmonare. Si definisce Cuore Polmonare la dilatazione del ventricolo destro in risposta all'aumento del postcarico, dovuto a patologie che interessano il torace, i polmoni, la circolazione polmonare, ma che non sia necessariamente associata a scompenso del ventricolo destro. Le cause più comuni dell'ipertensione polmonare secondaria sono le malattie cardiache e respiratorie. La compromissione cardiaca comporta un aumento del flusso sanguigno polmonare o un incremento della pressione venosa polmonare; nelle patologie respiratorie invece avremo un incremento delle resistenze al flusso sanguigno per la vasocostrizione polmonare legata all'ipossia. Una terza causa è rappresentata dalla trombo embolia polmonare.

Le manifestazioni cliniche, la storia naturale e la reversibilità dell'ipertensione polmonare dipendono dalla natura delle lesioni vascolari polmonari e dall'eziologia e gravità dei disturbi emodinamici. L'ipertensione polmonare primitiva, come malattia vascolare intrinseca dei polmoni, si differenzia dall'ipertensione polmonare secondaria a malattie cardiache e/o polmonari. La condizione di ipertensione polmonare quando non è di grado elevato può rimanere praticamente silente per anni, senza dare alcuna manifestazione clinica. Quando si manifesta avremo una sindrome clinica caratterizzata da edema periferico, distensione ed aumento della pressione venosa giugulare ed epatomegalia denominata appunto "Cuore polmonare". Poichè studi degli ultimi anni hanno messo in discussione l'origine cardiaca dell'edema in pazienti BPCO, in cui la gittata cardiaca è normale, si propone di sostituire la dizione di cor polmonare con più precise obiettivazioni delle alterazioni del ventricolo destro: ipertrofia, dilatazione, alterazione funzionale di diversa entità fino allo scompenso, condizione che si instaura lentamente nel corso degli anni e per cui può essere solo cronica. Il 10-30% dei ricoveri per scompenso sono dovuti ad esacerbazione di bronco-pneumopatia cronica; in pazienti oltre i 50 anni, è la 3^a forma di cardiopatia più comune.

La circolazione polmonare è un sistema a bassa pressione: PAP (pressione arteriosa polmonare) 10 mm Hg in diastole 25 mm Hg sistole, 1/6 della sistemica, ma ad elevato flusso: l'intera gittata cardiaca (5 lt) passa attraverso la circolazione polmonare, flusso che può salire fino a 30 lt senza aumento della pressione intravasale. Infine la circolazione polmonare è caratterizzata da una bassa resistenza ed una notevole distensibilità dei vasi polmonari con una "riserva capillare" che permette l'apertura di un gran numero di vasi durante lo sforzo. Per questo possiamo dire che il ventricolo destro è un "generatore di flusso", mentre il ventricolo sinistro è un "generatore di pressione".

I movimenti della respirazione facilitano il flusso polmonare permettendo l'aspirazione del sangue nella cavità toracica durante la fase di inspirazione; in condizioni normali la pressione in arteria polmonare aumenta quando il sangue è spostato nel torace all'inizio di uno sforzo, con il passaggio alla posizione supina o per effetto di freddo, ansia, dolore. Ricordiamo che la pressione media in arteria polmonare è di 15 mmHg, mentre in atrio sinistro 10 mmHg.

Il cuore polmonare cronico è secondario a:

Pneumopatie ostruttive:

- Bronchite cronica
- Enfisema
- Fibrosi cistica

Pneumopatie restrittive:

- Fibrosi polmonare
- Sclerodermia
- Sarcoidosi
- Radiazioni

Deficit ventilatori:

- OSAS
- Obesità
- Mal di montagna cronico

Malattie vascolari:

- Embolia polmonare
- Ipertensione primaria
- Embolie recidivanti da trombi di media grandezza non lisati
- Particelle immesse in circolo a seguito dell'assunzione di stupefacenti per via venosa
- Parassiti o cellule tumorali
- Compressione della circolazione polmonare provocata da neoplasia in espansione (raramente).

Meccanismi fisiopatologici della circolazione:

- Ipertrofia della media dei vasi polmonari dovuta ad una muscolarizzazione delle arteriole polmonari, con rimodellamento delle loro pareti e aumento delle resistenze vascolari polmonari
- Ipertensione arteriosa polmonare, dapprima funzionale (vasocostrizione ipossica, reversibile con O₂) poi fissa, dovuta ad aumento del tono delle fibrocellule muscolari lisce dell'albero arterioso polmonare in sinergia con l'ipossia

- Trombosi polmonare che determina un' infiammazione cronica

Le patologie polmonari sono causa di una condizione di ipossia con alveoli ipoventilati ma normoperfusi, con conseguente effetto shunt. Per riequilibrare il rapporto ventilazione-perfusione è necessario che alveoli ipoventilati siano ipoperfusi con vasocostrizione arteriosa polmonare, in un tentativo dell'organismo di ripristinare il normale rapporto ventilazione perfusione e correggere l'effetto shunt. L'ipertensione polmonare, condizione fisiopatologica in cui si osserva un aumento della pressione nel circolo polmonare a riposo o durante sforzo, non è quindi da considerare come malattia, ma piuttosto una anomalia emodinamica comune ad una serie di patologie.

L'evoluzione è lenta, la pressione arteriosa polmonare aumenta di 5,6 mm Hg in 10 anni, e solo dopo molti anni si avranno alterazioni anatomiche gravi ed irreversibili dei vasi polmonari con aumento della pressione polmonare. La prognosi dipende dalla pressione polmonare e dalla funzione respiratoria.

La maggior parte dei sintomi dell'ipertensione polmonare sono aspecifici, spesso correlati alla patologia respiratoria sottostante (BPCO OSAS) e proprio la scarsità di segni obiettivi in un paziente con preoccupante sintomatologia deve far sospettare una condizione di Cuore Polmonare cronico.

La sintomatologia è caratterizzata da

- Dispnea che assume particolare gravità durante sforzi di lieve entità e non regredisce con il passaggio alla posizione seduta
- Tosse non produttiva con escreato rosaceo, schiumoso
- Edema polmonare con suggestive "immagini a chiazze" all'rx del torace
- Dolore della regione precordiale anteriore, secondario alla dilatazione acuta della radice dell'arteria polmonare
- Epatomegalia ed edemi declivi dovuti ad aumento della pressione venosa sistemica
- Tachipnea per sforzi lievi ed a riposo, alcune volte durante il sonno
- Cianosi secondaria a ipossiemia arteriosa e riduzione della portata cardiaca

In Pazienti con BPCO ipossiemicici ipercapnici il flusso di sangue al rene si riduce; i valori di Pa CO₂ sono inversamente proporzionali al flusso plasmatico renale effettivo (ERPF) e quindi diminuisce la capacità di eliminare Na e H₂O. Nei pazienti con edema si osserva una riduzione di flusso renale del 63%. L'ipercapnia può causare vasocostrizione aumentando, in maniera diretta ed indirettamente, il tono del sistema simpatico che a sua volta aumenta il riassorbimento tubulare di Na attraverso la riduzione di ERPF. Infatti nei

soggetti BPCO con grave ipossiemia ma normocapnici, i classici Pink Puffer, non si registra edema che invece sarà presente nei soggetti ipercapnici "Blue Bloater".

Gli esami strumentali utili per lo studio del cuore polmonare sono:

- Elettrocardiogramma. Sensibilità piuttosto bassa, importante soltanto nel 25-40% dei casi, caratterizzato da P polmonare QRS di basso voltaggio, BBD incompleto, S1 Q3
- Rx del Torace. Ingrandimento delle sezioni destre, aumento di diametro del tronco dell'arteria polmonare(>16 mm)
- L'emogasanalisi con riscontro di Ipossiemia ed acidosi ipercapnica
- PFR: Volumi polmonari normali o leggermente ridotti, ma con marcata riduzione della DLCO
- L'ecocardiografia, anche se risulta difficile trovare un'adeguata finestra di studio, che evidenzia una dilatazione della cavità ventricolare destra in rapporto a quella sinistra
- La scintigrafia con Tallio 201 che mostra una ipertrofia ventricolare destra
- Il cateterismo cardiaco onde escludere cardiopatie congenite
- La biopsia polmonare per fare diagnosi di vasculopatie polmonari, vasculopatie del collagene, artrite reumatoide, granulomatosi di Wegener
- Polisonnografia. I pazienti affetti da OSAS hanno un'incidenza del 12-20% di ipertensione polmonare.

La terapia dovrà in primo luogo provvedere a correggere l'ipossiemia e l'ipercapnia, che sono causa di vasocostrizione con aumento delle resistenze e pressioni in ambito polmonare. L'ossigenoterapia, insieme ad un adeguato trattamento antibiotico, idratazione, broncodilatatori, migliora la meccanica ventilatoria e le pressioni nel circolo polmonare, riduce le resistenze nelle vie aeree migliorando la sopravvivenza. Nei casi di grave insufficienza respiratoria con fatica respiratoria può risultare utile una ventilazione meccanica non invasiva. I diuretici, sia quelli dell'ansa che gli antialdosteronici, vanno usati con oculatezza per non accentuare la densità delle secrezioni catarrali oltre che la possibilità di causare iposodiemia e ipokalemia.

Dott. Salvatore D'Antonio, Dirigente U.O.C. Pneumologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma.

Per la corrispondenza: skip50@libero.it

Le Polmoniti nell'era della "Precision Medicine"

G. Gencarelli

La polmonite è un'infezione a decorso acuto o subacuto, che coinvolge il parenchima polmonare, che si associa a segni e sintomi tipici dell'infezione ed alla presenza di un infiltrato alla radiografia del torace e/o ad un quadro auscultatorio compatibile.

Dal punto di vista anatomico-patologico le polmoniti si dividono in:

forme alveolari: presenza di essudato infiammatorio nel lume alveolare;

forme interstiziali: infiltrati infiammatori (linfo-monociti) ed edema nel tessuto interstiziale (connettivo peribronchiale, perivascolare, interlobulare e perialveolare);

forme necrotizzanti estesi processi di necrosi che evolvono verso l'ascessualizzazione.

Considerando il setting epidemiologico di acquisizione, le polmoniti si dividono in:

CAP (acquisite in comunità);

HCAP (polmonite in pz non ospedalizzato, ma con un alto livello di assistenza sanitaria);
nosocomiali (polmoniti che insorgono dopo almeno 48 ore di ospedalizzazione).

Le infezioni delle vie respiratorie inferiori sono la principale causa di morte negli USA e la sesta nel mondo, le fasce d'età più colpite sono inferiore a 5 anni e superiore a 7 anni. In Italia il numero di ricoveri è di 3 ogni 1000 abitanti, il 90% vengono trattate in ospedale con un costo elevato per la spesa sanitaria pubblica.

Nel 95% dei casi ambulatoriali e nel 50% dei casi ospedalizzati, l'agente eziologico non viene identificato. L'agente eziologico più a ricorrenza nelle CAP è lo streptococco *Pneumoniae*, seguito dalla *C. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, Virus respiratori, *Mycoplasma* e *legionella*, Gram negativi, *S. Aereus*.

La diagnosi si avvale, oltre che della anamnesi e dell'esame obiettivo del paziente compresi i sintomi (febbre, tosse, dolore toracico, dispnea), della radiografia del torace in 2 proiezioni, che rimane il gold standard, poiché oltre alla diagnosi di certezza o differenziazione, suggerisce la probabile eziologia, la severità, l'eventuale successo o fallimento terapeutico. Dove è possibile, è necessario integrare gli esami di laboratorio (emocromo, indici di flogosi), emogasanalisi, emocolture su 3 campioni, espettorato per germi comuni, esame delle urine per antigeni per *Legionella* e *Pneumococco*, sierologia per virus e batteri intracellulari, esami specifici per la ricerca del bacillo di Koch.

Un corretto approccio terapeutico al paziente con CAP comporta la definizione della gravità del quadro di presentazione e del conseguente rischio di mortalità, per questo ci si avvale dei numerosi Score di gravità che sono stati stilati nel corso degli ultimi 20 anni.

L'utilizzo di tali strumenti si è rilevato utile nell'agevolare il processo decisionale per la gestione clinica del paziente (ambulatorio, unità di degenza ospedaliera, unità di terapia

intensiva) sia per il trattamento antimicrobico iniziale che non deve essere solo empirico ma empirico-ragionato.

Nelle CAP a bassa gravità vengono consigliati antibiotici in monoterapia, della durata di 5 giorni: da preferire l'amoxicillina a macrolidi o tetracicline, in considerazione anche della alta percentuale di resistenza in Italia ai macrolidi, da prolungare oltre i 5 giorni solo nei pazienti che non presentano il miglioramento atteso dopo 3 giorni di trattamento. Non prescrivere di routine fluorochinoloni o associazioni di due antibiotici.

Nelle CAP di gravità intermedia o elevata vengono consigliati cicli di antibiotici della durata di 7-10 giorni; è raccomandata l'associazione tra amoxicillina e un macrolide.

Nei pazienti con CAP di gravità elevata preferire una combinazione di antibiotici basata su antibiotici β -lattamici β -lattamasi stabili e un macrolide. Gli antibiotici β -lattamici β -lattamasi stabili comprendono la combinazione di amoxicillina-clavulanato, cefotaxime, ceftaroline fosamil, ceftriaxone, cefuroxime e piperacillina-tazobactam. L'evidenza scientifica suggerisce di utilizzare i corticosteroidi solo per pazienti con CAP ospedalizzati se: soggetti con polmonite severa ad elevato rischio di NIV o ARDS, o elevata risposta infiammatoria sistemica all'esordio, anche se mancano i cut-off di riferimento, o soggetti con CAP ed altre comorbidità che richiedono l'utilizzo dello steroide per via sistemica (BPCO-ASMA).

Non ci sono trials controllati che abbiano valutato nello specifico la durata ottimale del trattamento antibiotico nelle CAP; la decisione è di solito basata sul patogeno in causa, sulla risposta al trattamento del quadro clinico, sulle patologie associate e sull'eventuale comparsa di complicanze. L'efficacia di un trattamento antimicrobico va monitorata basandosi principalmente sui parametri clinici di presentazione (quali febbre, tosse, dispnea, alterazioni dell'escreato) e di laboratori (VES, PCR, conta e formula leucociti), poiché la guarigione radiologica è più lenta.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): S27–72.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Summary. Clin Microbiol Infect 2011; 17 (Suppl 6): 1–24.

Giorgetta Gencarelli, Dirigente Medico, Sez. Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria
Presidio ospedaliero Massa Marittima (Grosseto)

Per la corrispondenza: giorgetta.gencarelli@uslsudest.toscana.it

Il Malato complesso in Medicina Generale

G. Peliti

Il Malato Complesso, così definito se presenta due o più patologie croniche o assume tre o più farmaci cronicamente¹, è un Paziente che frequentemente il Medico di Medicina Generale tratta nella propria attività ambulatoriale.

La World Organization of Family Doctors (WONCA) definisce in modo chiaro e dettagliato quali siano le caratteristiche dell'attività del Medico di Medicina Generale.

La Medicina Generale/Medicina di Famiglia è una disciplina accademica e scientifica, con propri contenuti educativi e di ricerca, proprie prove di efficacia, una propria attività clinica e una specialità clinica orientata alle cure primarie. Nello specifico, la disciplina della Medicina Generale ha le seguenti caratteristiche:

- a) è normalmente il luogo di primo contatto medico all'interno del sistema sanitario, fornisce un accesso diretto ed illimitato ai suoi utenti, si occupa di tutti i problemi di salute, indipendentemente da età, sesso e ogni altra caratteristica della persona;
- b) fa un utilizzo efficiente delle risorse sanitarie attraverso il coordinamento delle cure, il lavoro con altri professionisti presenti nel contesto organizzativo delle cure primarie, agendo da interfaccia con altre specialità assumendo, quando si renda necessario, il ruolo di difensore dell'interesse dei Pazienti;
- c) sviluppa un approccio centrato sulla persona, orientato all'individuo, alla sua famiglia e alla sua comunità;
- d) promuove la responsabilizzazione del Paziente nella gestione della propria salute (*empowerment*);
- e) si basa su un processo di consultazione unico fondato sulla costruzione di una relazione protratta nel tempo attraverso una efficace comunicazione tra medico e paziente;
- f) ha il compito di erogare cure longitudinali e continue a seconda dei bisogni del Paziente;
- g) prevede uno specifico processo decisionale determinato dalla prevalenza e incidenza delle malattie in quella precisa comunità;
- h) gestisce contemporaneamente i problemi di salute sia acuti che cronici dei singoli Pazienti;
- i) si occupa di malesseri che si presentano in modo aspecifico e ad uno stadio iniziale del loro sviluppo e che potrebbero richiedere un intervento urgente;
- j) promuove la salute ed il benessere con interventi appropriati ed efficaci;
- k) ha una responsabilità specifica della salute della comunità;
- l) si occupa dei problemi di salute nella loro dimensione fisica, psicologica, sociale, culturale ed esistenziale.

Il Medico di Medicina Generale² è pertanto la prima interfaccia tra il Paziente ed il Sistema Sanitario Nazionale ed ha la caratteristica di occuparsi direttamente della salute della popolazione dello specifico territorio in cui opera.

Nella popolazione assistita dal Medico di Medicina Generale, la popolazione anziana ha un ruolo sempre più importante: per il 2017, l'ISTAT prevede una popolazione over 65 di 13,5 milioni, pari al 22% della popolazione generale in Italia³. La popolazione anziana ha spesso⁴ anche problemi di solitudine (il 27%, uno su quattro). Ha inoltre difficoltà economiche, con indice di povertà assoluta per anziani over 65 del 6%⁵.

Queste caratteristiche della popolazione di Pazienti che fanno riferimento al Medico di Medicina Generale spesso rendono difficoltoso instaurare un collegamento duraturo con i Medici Specialisti (Ambulatoriali e Ospedalieri) del territorio di appartenenza, per la gestione integrata delle patologie riscontrate negli Assistiti con conseguenze dirette sulla gestione della salute.

Altra conseguenza è un sentimento di sfiducia verso il Sistema Sanitario Nazionale che si instaura nei Pazienti con diminuzione della adesione alle terapie delle patologie croniche ed aumento dell'utilizzo inappropriato del Pronto Soccorso visto come possibile luogo di soluzione di qualsiasi patologia, con punte dell'80% di codici bianchi e verdi⁶ e che invece, potrebbero essere gestiti dai Medici di Medicina Generale.

L'aderenza alle terapie delle patologie croniche è stata studiata dal Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario della Regione Lazio (DEP Lazio), il cui Dirigente Statistico, Dottor Mirko Di Martino, ha illustrato i risultati nel convegno Cuore Polmone all'Accademia Lancisiana del 21 Marzo 2017.

Con lo studio OUTPUT⁷ si è voluta valutare l'aderenza alla terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione per un periodo di due anni. Il rationale da cui si è partiti era che l'uso regolare dei broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione (LABA, LAMA) nella BPCO moderata e grave è in grado di controllare i sintomi, ridurre l'insorgenza di riacutizzazioni e migliorare la qualità di vita del paziente⁸.

Sono stati arruolati Pazienti residenti ed assistiti nella Regione Lazio con età superiore ai 45 anni dimessi dagli ospedali della regione Lazio con diagnosi di BPCO tra il 2011 ed il 2013 e sono stati seguiti per due anni. Si definiva per continuità di trattamento almeno una prescrizione di broncodilatatore inalatorio per ciascuno dei quattro semestri valutati.

Nello studio sono stati inclusi 11452 pazienti dimessi con diagnosi di BPCO, il 55% era di sesso maschile, l'età media era di 74 anni.

Il 53% soffriva di ipertensione, il 24% di diabete, il 15% di aritmia, il 16% di scompenso cardiaco il 14% di obesità. L'84% assumeva farmaci cardiovascolari, mentre il 26% assumeva 5-7 farmaci non respiratori, il 22% 8-10 farmaci, il 21% più di 10 farmaci.

Solo il 35% dei Pazienti ha assunto regolarmente, nei due anni successivi al ricovero per BPCO, Broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione. Tra i fattori-paziente associati alla non continuità, un ruolo determinante è svolto dall'età avanzata del Paziente e dalla presenza di patologie concomitanti quali Diabete, Scompenso Cardiaco, Aritmie, Malattie Cerebrovascolari, Reumatologiche e Psichiatriche.

E' inoltre emersa una notevole difficoltà nel mantenere il Paziente in trattamento, a mano a mano che ci si allontana dall'evento acuto.

Le maggiori difficoltà emergono, sin dal primo semestre successivo alla dimissione, nei Pazienti che iniziano il trattamento per la prima volta (assenza di prescrizioni per broncodilatatori a lunga durata d'azione nei 12 mesi antecedenti al ricovero ospedaliero): in questo sotto-gruppo la proporzione di Pazienti continuativi nel biennio ammontava al 24%.

Inoltre, la Regione Lazio è caratterizzata da una notevole variabilità geografica.

La proporzione di Pazienti aderenti varia da un minimo del 26% (osservata nella ASL di Rieti) ad un massimo del 44% (osservata nella ASL Roma 6 – Ex Roma H).

Un altro progetto realizzato dal Dipartimento di Epidemiologia era volto a misurare l'aderenza alle linee guida per la prevenzione secondaria dell'Infarto Miocardico Acuto.

Obiettivo specifico dello studio era valutare l'aderenza alla Poli-terapia Cronica con Antiaggreganti, Betabloccanti, ACE-inibitori/Sartani e Statine, che le Linee Guida raccomandano per la prevenzione del Re-infarto⁹.

Popolazione in studio: attraverso l'integrazione dei sistemi informativi sanitari della Regione Lazio è stata identificata una coorte di pazienti dimessi dall'ospedale con una prima diagnosi di IMA tra il 2010 e il 2013.

Follow-up: i Pazienti sono stati seguiti per un anno, a partire dalla data della dimissione.

Aderenza al trattamento: per ciascun paziente, l'aderenza alla Poli-terapia cronica è stata definita come segue: Medication Possession Ratio ≥ 0.75 per almeno tre dei quattro "farmaci". Il medication possession ratio misura quanta parte del follow-up individuale è stata adeguatamente coperta dal trattamento farmacologico.

Sono stati analizzati 9606 Pazienti. Circa il 68% dei Pazienti era di genere maschile, l'età media era pari a 67 ± 13 anni (uomini: 64 ± 12 ; donne: 72 ± 12).

Più del 55% dei Pazienti presentava almeno una patologia concomitante. Le patologie concomitanti più diffuse erano: Ipertensione 21% - Aritmie Cardiache 16% - Malattie Vascolari 13% - Scompenso Cardiaco 9% - Diabete 9% - Malattie Cerebrovascolari 8% - Tumori 7%.

E' stato valutato l'impatto della Poli-terapia cronica sulla mortalità e sull'occorrenza di nuovi Infarti, attraverso un Nested Case-Control Study. Come dimostrato dallo studio, all'aumentare del numero di terapie Evidence Based Medicine (EB) assunte contemporaneamente dal Paziente, il rischio di mortalità e di Re-infarto si riduce progressivamente: la mortalità si riduce del 65% mentre la probabilità di Re-infarto si riduce del 77%.

Circa il 63% dei Pazienti con pregresso Infarto risultava aderente alla Poli-terapia cronica. L'aderenza ai singoli trattamenti Evidence-Based ha dato i seguenti risultati: Beta Bloccanti: 53%; Ace-Inibitori/Sartani: 67%; Statine: 73%; Antiaggreganti: 77%.

Valutando l'aderenza alla Poli-terapia, si rilevano percentuali molto basse per la Poli-terapia a quattro farmaci: 30% per gli Uomini e 24% per le Donne con un totale per la coorte del 28%.

Se si esamina la Poli-terapia a tre farmaci su quattro: per gli uomini: 66%; per le donne: 56%; per il totale della coorte: 63%.

Una riduzione molto rilevante nell'aderenza al trattamento è stata riscontrata passando dagli anziani ai grandi anziani (età ≥ 85 anni), probabilmente a causa di barriere fisiche all'accesso alle cure, soprattutto in Pazienti privi di un supporto socio-sanitario.

Inoltre, anche in questo caso, a mano a mano che ci si allontana dall'evento acuto, l'aderenza del paziente diminuisce progressivamente.

Da un lato, questo evidenzia l'importanza della motivazione del Paziente e della consapevolezza dei benefici di un trattamento cronico. Dall'altro, pone in risalto la necessità di programmare, al momento della dimissione, le visite periodiche per il monitoraggio del Paziente, che hanno l'effetto implicito di mantenere elevata l'aderenza ai trattamenti Evidence-Based.

Inoltre, la Regione Lazio è caratterizzata da una notevole variabilità geografica: la proporzione di Pazienti aderenti varia da un minimo del 57% (osservata nelle ASL di Frosinone e Latina) ad un massimo del 74% (osservata nella ASL di Viterbo).

Il Dottor Mirko Di Martino, alla luce dei risultati delle due indagini effettuate, suggerisce possibili linee di intervento per migliorare l'aderenza alla terapia nelle patologie croniche:

- 1) Organizzare corsi di condivisione in medicina generale, centrando la discussione sulle più recenti linee guida.
- 2) Promuovere una formazione specifica sulla relazione medico-paziente, sottolineando l'efficacia di un sistematico supporto motivazionale nell'assunzione cronica dei farmaci.
- 3) Incentivare le forme di associazionismo in medicina generale, al fine di migliorare la continuità dell'assistenza.
- 4) Migliorare i processi organizzativi all'interno degli ospedali, con l'obiettivo di dimettere il Paziente da reparti specialistici impostando correttamente la terapia e programmando le successive visite per il monitoraggio del Paziente.

La necessità di integrare le parti interagenti del sistema complesso sanità costituite dai Pazienti, Medici, Infermieri e Personale Amministrativo¹⁰ è stata affrontata con il progetto Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA).

La Dottoressa Anna Roberti, Coordinatore Provvisorio del 15° Distretto della ASL ROMA 1, ha partecipato alla elaborazione dei PDTA nella ex ASL RM E.

Nel 2012 e nel 2013 nella ex ASL RM E è stata attivata una programmazione clinica ed operativa per il PDTA della BPCO e del Diabete tipo 2 finalizzata a migliorare la appropriatezza di trattamento di patologie croniche secondo linee guida concordate ed elementi tipici della medicina di iniziativa secondo il Chronic Care Model sviluppato dal Professor Wagner del McColl Institute for Healthcare Innovation in California.

Come già evidenziato dal Dottor Mirko Di Martino, nella Regione Lazio su 26.000 casi di BPCO si ha una aderenza del 35% alla terapia con farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione per via inalatoria ed un sottoutilizzo della spirometria per la stadi azione della patologia.

Per il Diabete tipo 2 su 30.292 casi solo il 34% ha effettuato i controlli biochimici, metabolici e strumentali indicati dalle linee guida¹¹. Per la BPCO si è proceduto con Intervento Controlled Before and After study - 4 Unità di Cure Primarie (UCP) per ogni Distretto per un totale di 78 MMG (17%) su una popolazione con intervento del 20% (età > 45 anni). Per il Diabete, intervento Controlled Before and After study - 4 Unità di Cure Primarie (UCP) per ogni Distretto per un totale di 82 MMG (18%) con una popolazione con intervento del 23% (età: 35–80 anni).

Il gruppo di lavoro aziendale incaricato di progettare l'intervento si è interfacciato costantemente con i soggetti coinvolti (MMG, Specialisti, Infermieri-Care manager) al fine di costruire insieme il percorso, condividere le scelte cliniche ed organizzative e soprattutto valutare la fattibilità dell'intervento.

Il Distretto promuove strategie basate sulla medicina d'iniziativa, analizza e monitorizza gli scostamenti rispetto agli indicatori e agli standard condivisi.

Il Medico di Medicina Generale diventa membro di un team multi-professionale, partecipa all'AUDIT¹²; lo Specialista gestisce i Pazienti che non riescono a raggiungere un compenso soddisfacente.

Per il Diabete tipo 2, tra il primo ed il secondo semestre 2014 (dopo l'applicazione del PDTA) su 1082 casi seguiti si è passati da 581 emoglobine glicate effettuate (pari al 52% dei diabetici osservati) a 869 (pari all'80% dei diabetici osservati), per l'ecg effettuato si è passati da 285 (pari al 25%) a 708 (65%).

Per la BPCO sono state valutate le variazioni prima e dopo intervento per il numero delle visite pneumologiche, esami strumentali ed uso di farmaci. Le visite pneumologiche sono passate da 93 a 163 con un incremento che dall'8% è passato al 14%; per gli esami strumentali, compresa la spirometria, si è passati da 139 (12%) a 204 (17%). Per i farmaci abbiamo avuto un incremento per tutte le categorie: per quel che riguarda la triplice combinazione LABA/LABA+ICS, si è passati da 455 (39%) a 499 (43%); per i LABA da soli da 110 (9%) a 118 (10%); ICS, da soli da 233 (20%) a 253 (22%); LABA e ICS disgiunti da 343 (29%) a 371 (32%); LABA e ICS combinati, da 371 (32%) a 408 (35%).

Da questi primi dati emerge che l'applicazione dei PDTA porta dei vantaggi per tutti i Protagonisti del Sistema Sanità!

Per il Paziente essere preso in carico dal proprio Medico di Medicina Generale per la patologia specifica da cui è affetto; avere un percorso prestabilito di controlli ambulatoriali e Specialistici nel proprio territorio di residenza; essere sottoposto ad indagini realmente necessarie per il controllo della propria patologia ed avere la possibilità di valutazioni rapide in caso di riacutizzazioni.

Per il Medico di Medicina Generale essere riconosciuto come punto di riferimento per la prevenzione e la gestione delle patologie croniche; poter migliorare la gestione di singoli Pazienti con più patologie; rafforzare il legame con il Paziente facilitando il percorso diagnostico e migliorando l'adesione alla terapia ed a stili di vita corretti; migliorare la conoscenza reciproca con i Colleghi Specialisti del proprio territorio.

Per il Medico Specialista possibilità di arruolare Pazienti per nuove diagnosi, stadiazioni o per terapia di complicanze che abbiano una continuità assistenziale nel tempo; snellire le liste d'attesa da Pazienti cronici controllati, che vengono affidati al Medico di Medicina Generale; possibilità di dedicarsi alla gestione approfondita delle complicanze .

Per i Medici di Medicina Generale ed i Medici Specialisti possibilità di confrontarsi e conoscersi reciprocamente nell'ambito di AUDIT clinici in cui vengano esaminati i casi dei Pazienti che sono stati realmente seguiti nel loro territorio di appartenenza.

Criticità: ruolo dell'Infermiere (con cui il Medico di Medicina Generale non è abituato a collaborare); ruolo dei servizi di assistenza domiciliare (CAD) per la sempre più importante opera di assistenza ai malati che risiedono nelle proprie case e la fattiva collaborazione con il Medico di Medicina Generale; sistemi di comunicazione tra i vari Protagonisti del sistema (Pazienti, Medici, Infermieri); complessità dell'accesso informatico che, al momento, non è ancora perfettamente tarato per le esigenze di utilizzo; adesione al progetto ed alla nuova mentalità collaborativa da parte dei Medici; arruolamento dei Pazienti non collaboranti.

Per coinvolgere i Pazienti non collaboranti si possono effettuare incontri presso la sede della ASL interessata con Pazienti, Medici di Medicina Generale, Medici Ambulatoriali, Medici Ospedalieri ed Infermieri sulle singole patologie croniche come già avvenuto per i pazienti con post infarto presso la ASL RME.

In conclusione, la gestione del Malato Complesso in Medicina Generale si avvia ad essere sempre più una gestione condivisa con i Medici Specialisti (Ospedalieri ed Ambulatoriali) del territorio di appartenenza in cui il Paziente è inserito in un percorso di controlli e cure e che vede nel proprio Medico di Medicina Generale il coordinatore di tutto il percorso diagnostico, terapeutico ed assistenziale intrapreso.

BIBLIOGRAFIA

1. Criteri di appropriatezza clinica , tecnologica e strutturale del paziente complesso. Quaderni del Ministero della Salute 2013; 23. www.quadernidellasalute.it.
2. WONCA European Council. Definizione della medicina generale/medicina di famiglia. Traduzione italiana, 2011.
3. ISTAT. Statistiche Report. Indicatori demografici, stime per l'anno 2016. www.istat.it.
4. Osservatorio Nazionale sulla salute nelle Regioni Italiane. Osservasalute 2009. www.osservatoriosullasalute.it.
5. ISTAT. Anziani 2013. www.istat.it/it/archivio/anziani.
6. Mainardi G, Stagnitti F. Accessi impropri dei codici bianchi in pronto soccorso. Esperienza nel territorio della ASL di Latina. Minerva Medica 2010. <http://it.doctmag.com>.
7. Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, et al. Use Patterns of long-acting Bronchodilators in Routine COPD Care: The OUTPUT Study. COPD J 2014; 11: 414-23.
8. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007. www.goldcopd.org.
9. NICE. Myocardial infarction: secondary prevention. 2013. www.nice.org.uk.
10. Enciclopedia Treccani. www.treccani.it/enciclopedia/.
11. SID-AMD. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2010.
12. Ministero della Salute. L'audit clinico. 2011. www.salute.gov.it

Dott. Giovanni Peliti, Medico di Medicina Generale. Vicepresidente S.I.A.M.E.G. (Società Italiana per l'Aggiornamento del Medico di Medicina Generale).

Per la corrispondenza: giovanni.peliti@gmail.com

Durata e modi terapeutici nella Patologia Polmonare Infettiva

E. Li Bianchi

Gli antibiotici sono tra i farmaci più prescritti, rappresentando circa il 10% delle prescrizioni ambulatoriali e la quarta classe di farmaci per spesa.

Le infezioni respiratorie comunitarie rappresentano il principale motivo di prescrizione di un antibiotico.

Sappiamo come tra esse, le infezioni di origine virale e comunque autolimitanti siano la maggior parte. Risulta quindi evidente che la selezione dei pazienti da trattare con antibiotici risulti di particolare importanza ai fini di un uso appropriato del farmaco e delle conseguenze in termini di diffusione delle resistenze, effetti collaterali e costi.

Nonostante tutte le linee guida raccomandino una riduzione dei tassi di prescrizione degli antibiotici, scrive il NICE, 9 medici su 10 affermano di subire pressioni per la prescrizione degli antibiotici, e il 97% dei pazienti che chiedono antibiotici ricevono la prescrizione richiesta.

I pazienti ai quali può essere prescritto un antibiotico, subito o dopo accertamenti sono: quelli che stanno cronicamente male, quelli che hanno segni o sintomi suggestivi di una malattia o di una complicanza grave (polmonite, mastoidite, ascesso peritonsillare, complicazioni retroorbitali o intracraniche); quelli che sono a rischio di complicanze per malattie preesistenti (cardiache, polmonari, renali, epatiche, neuromuscolari, immunitarie, fibrosi cistica); quelli che hanno più di 65 anni affetti da tosse insorta acutamente e minimo due dei seguenti criteri, oppure più di 80 anni ed uno dei seguenti criteri: ospedalizzazione nell'anno precedente, diabete, scompenso cardiaco, terapia steroidea.

In tutti questi pazienti le Linee Guida raccomandano di non prendere in considerazione la mancata o ritardata somministrazione di antibiotici, quindi è raccomandata la somministrazione immediata di un antibiotico

La campagna sull'uso corretto degli antibiotici, raccomandata da tutte le Linee Guida (ATS, ERS, NICE, AIPO, CANADIAN ecc.) è volta a scoraggiare il ricorso agli antibiotici quando non necessario al fine di contrastare l'incremento dell'antibiotico-resistenza, fenomeno che costituisce ormai un'emergenza a livello mondiale, tanto da far temere, in un futuro ormai prossimo, di non poter più disporre di "armi" efficaci per contrastare le infezioni.

Un uso eccessivo e improprio degli antibiotici, infatti, accelera la comparsa e la diffusione di batteri resistenti e favorisce quindi la progressiva perdita della loro efficacia. Inoltre, i dati sul consumo di antibiotici mostrano che l'Italia si trova ai primi posti in Europa, con un picco stagionale nei mesi tra gennaio e marzo, in coincidenza dell'aumento dei casi di influenza.

Il concetto di corretto utilizzo dell'antibiotico terapia nella patologia polmonare infettiva si esprima attraverso dei la corretta conoscenza della durata e dei modi di trattamento

L' AIFA ci ricorda alcuni messaggi fondamentali:

1. Gli antibiotici vanno usati solo quando necessario, dietro prescrizione medica, osservando scrupolosamente dosi e durata della terapia indicata dal medico. Tale contenuto è volto ad informare la popolazione generale sui rischi che possono essere connessi all'autocura, all'interruzione spontanea della terapia o alla somministrazione di dosi inadeguate, rischi che possono ripercuotersi sia sull'efficacia della cura sia sullo sviluppo dei batteri resistenti;
2. Gli antibiotici non curano le malattie virali. Patologie stagionali quali raffreddore, influenza e altre affezioni virali dell'apparato respiratorio vanno attentamente valutate dal medico, che è il solo soggetto in grado di stabilire se si è in presenza di un'infezione virale o batterica;
3. Usare bene gli antibiotici è una responsabilità del singolo nei confronti della propria salute per avere sempre a disposizione farmaci efficaci per la propria patologia ed è inoltre una responsabilità collettiva, poiché favorire lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza, attraverso un uso improprio degli antibiotici, mette a rischio la salute della collettività.

A questo proposito è bene ricordare che dal 2014 è attiva una Taskforce US ed EU sulla lotta alla antibiotico-resistenza, sulla coordinazione dello sviluppo della ricerca di nuovi antibiotici e la prevenzione sulla infezione da batteri multi resistenti.

Nella prescrizione di un trattamento antibiotico consideriamo sempre la possibile eziologia da "atipici" o "ceppi multi resistenti".

In una prescrizione teniamo presente il concetto di COEFFICIENTE CHEMIOTERAPICO, cioè il rapporto tra la dose che determina l'effetto terapeutico e la dose che determina l'effetto tossico,

MECCANISMO di AZIONE degli ANTIBIOTICI:

- Inibizione della sintesi della parete cellulare
- Alterazione della membrana citoplasmatica
- Inibizione della sintesi proteica
- Inibizione della sintesi degli acidi nucleici
- Blocco di tappe metaboliche

ANTIBIOTICI ATTIVI SULLA PARETE CELLULARE:

- PENICILLINE
- CEFALOSPORINE
- MONOBATTAMICI
- CARBAPENEMICI
- FOSFOMICINA
- GLICOPEPTIDI

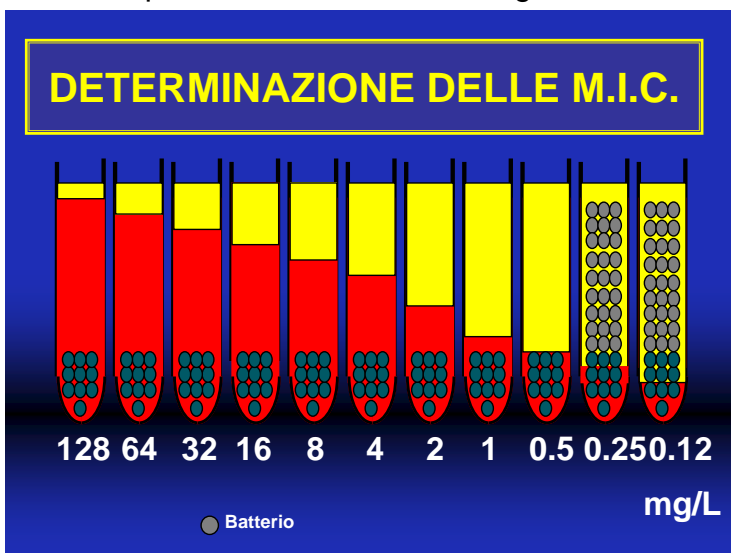
CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE DI UN ANTIBIOTICO SONO:

- LO SPETTRO DI AZIONE
- POTENZA DI AZIONE
- ATTIVITA' BATTERIOSTATICA O BATTERICIDA
- VELOCITA' DI BATTERICIDIA

SPETTRO D'AZIONE

BATTERI GRAM + BATTERI GRAM - BATTERI AEROBI, BATTERI ANAEROBI e PATOGENI INTRACELLULARI

Per verificare la reale efficacia, quando ne abbiamo la possibilità, per somministrare una terapia mirata, effettuiamo degli esami di coltura che ci permettono di capire la MIC,



valutiamo le risposte dell'antibiogramma, in modo da conoscere la reale possibilità di esercitare una efficace azione terapeutica, per ogni ATB viene stabilito un valore limite di attività. Il Break Point viene stabilito in base alle MIC ed alla farmacocinetica dell'ATB. Un antibiogramma ci permetterà di conoscere il numero di colonie batteriche presenti e classificare gli antibiotici da utilizzare perche SENSIBILI, INTERMEDI o RESISTENTI nei confronti dei batteri isolati (Fig. 1).

Fig 1: Determinazione della M.I.C.

Gli antibiotici si dividono in batteriostatici (MACROLIDI, TETRACICLINE, CLORAMFENICOLO e LINCOSAMIDI) e battericidi (PENICILLINE, CEFALOSPORINE e AMINOGLICOSIDI).

Una volta misurata la M.I.C. possiamo prendere in esame la concentrazione minima battericida M.B.C. (Fig. 2), cioè il tempo necessario ad un antibiotico per ridurre l'inoculo batterico del 99.9%; l'efficacia di un ATB può essere tempo dipendente, come nel caso delle Betalattamine, Glicopeptidi e Macrolidi naturali o concentrazione dipendente come accade con gli Aminoglicosidi, i Fluorchinoloni, Metronidazolo, i Macrolidi semisintetici e Azalidi.

La conoscenza dei bersagli dei diversi antibiotici ci permette di impostare una terapia antibiotica che può essere una TERAPIA MIRATA, se abbiamo avuto tempo e possibilità di prelevare materiale patologico ed inviarlo al laboratorio di microbiologia, così da utilizzare gli ATB più idonei, cosa che frequentemente non è possibile, o ricorrere ad una TERAPIA RAGIONATA, come avviene nella “real life” conoscendo la sede del processo infettivo e i dati epidemiologici che ci indirizzeranno verso la scelta di ATB.

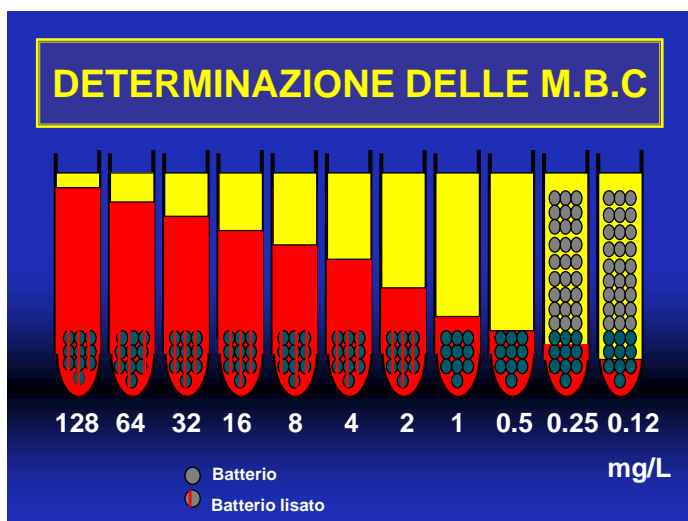


Fig. 2: Determinazione delle M.B.C

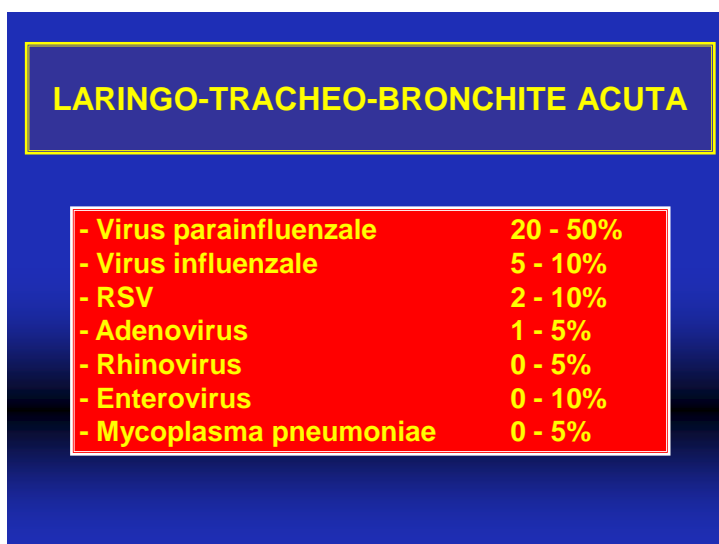
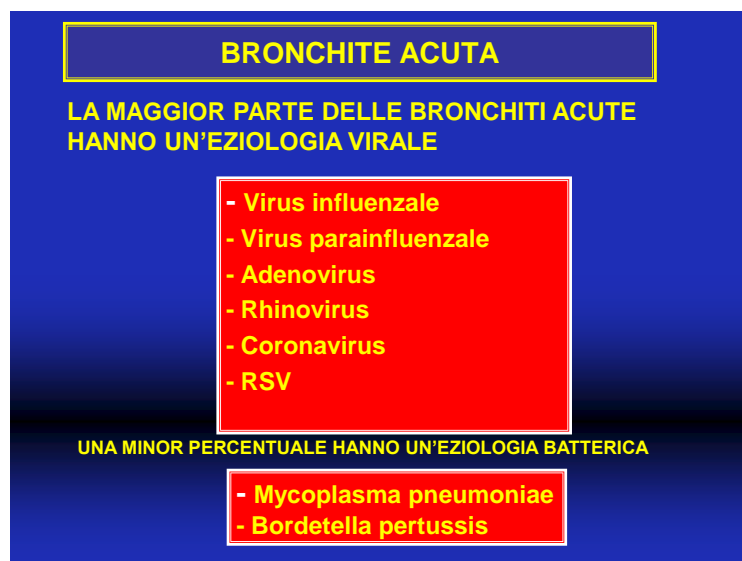


Fig. 3: Agenti infettanti responsabili della Laringo-tracheo-bronchite acuta

In una Laringo – tracheo – bronchite acuta gli agenti infettivi solitamente presenti sono: Virus parainfluenzale 20-50% , Virus influenzale 5-10% , RSV 2-10%, Adenovirus 1-5%, Rhinovirus 0-5%, Enterovirus 0-10%, Mycoplasma pneumoniae 0-5% (Fig. 3).

In caso di una Bronchite Acuta ricordiamo che l'eziologia è frequentemente determinata da: Virus Influenzale, Virus parainfluenzale, Adenovirus, Rhinovirus, Coronavirus, RSV ed in una minore percentuale di casi da Mycoplasma pneumoniae e Bordetella pertussis. Le Bronchiti acute di origine batterica sono più frequentemente sostenute da: S. piogene, S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, M. pneumoniae, C. pneumoniae (Fig. 4).

Fig. 4: Eziologia delle Bronchiti acute



I possibili fallimenti di un trattamento sono determinati dalla PATOGENICITA' INDIRETTA, DALLA TOLLERANZA, DALLA COMPLIANCE, DAL FENOMENO EAGLE DALLA INTERFERENZA BATTERICA E DALLA INTERNALIZZAZIONE.

Il problema delle resistenze batteriche è in costante aumento, in Italia ad esempio lo *S. piogene* dal 1995 mostra un costante aumento della resistenza all'eritrocina, mentre la

sensibilità alla penicillina, sensibile in vitro, in vivo evidenzia un fallimento clinico e una mancata eradicazione in oltre il 20% dei casi. I ceppi di *M. catarrhalis* nel nostro paese in oltre l'80% sono produttori di beta-lattamasi. Per quanto concerne l'*Haemophilus influenzae* ricordiamo che in Italia, circa il 15% dei ceppi produce lattamasi, tutti i macrolidi, ad eccezione di Azitromicina e Claritromicina, non dimostrano una buona attività.

L'insorgenza delle resistenze batteriche è determinato dall'abuso di utilizzo degli ATB o uso non corretto effettuato dai pazienti che li assumono di propria iniziativa, al di fuori della prescrizione fornita dai medici o dalla somministrazione ritardata o sotto dosata. Infine va segnalato il massiccio utilizzo di ATB effettuato dall'industria alimentare negli allevamenti intensivi (polli, conigli, suini, tacchini), che concorre a determinare l'insorgenza di resistenza.

I BIOFILM BATTERICI

Come ormai evidenziato dai numerosi studi scientifici condotti negli ultimi venti anni la natura della struttura del biofilm e le caratteristiche fisiologiche degli organismi che lo popolano, conferiscono una resistenza agli agenti antimicrobici come antibiotici, disinfettanti e detergenti.

La resistenza antimicrobica dei biofilm non è genotipica (cioè portata da plasmidi, trasposoni o legata ad eventi mutazionali) ma è, piuttosto, dovuta a strategie multicellulari e/o alla capacità delle singole cellule, interne al biofilm, di differenziarsi in uno stato fenotipico tollerante l'azione antibiotica.

I meccanismi responsabili della resistenza possono essere diversi:

- penetrazione ritardata dell'agente antimicrobico attraverso la matrice del biofilm
- tasso di accrescimento alterato degli organismi all'interno del biofilm
- cambiamenti fisiologici dovuti al modo di sviluppo del biofilm (Donlan and Costerton, 2002).

LA TERAPIA ANTIBIOTICA

Quando prescriviamo un trattamento antibiotico non dimentichiamo il precedente uso effettuato da quei pazienti nel periodo precedente, infatti l'utilizzo di betalattamici, fluorchinolonici e macrolidi nei tre mesi precedenti possono favorire la resistenza a quegli stessi antibiotici e determinare un fallimento terapeutico.

Nelle riacutizzazioni di BPCO dobbiamo sempre prescrivere antibiotici?

Nella BPCO le Linee Guida GOLD fin dal 2011 hanno evidenziato e sottolineato, nel 2013, in un lavoro pubblicato su CHEST da Miravittles, che gli ATB se non sono presenti i criteri di Anthonisen, cioè due tra i tre sintomi elencati: aumento della dispnea, volume e purulenza dell'espettorato, o in alternativa uno dei tre sintomi principali e uno tra: infezioni delle vie aeree superiori negli ultimi 5 gg, febbre senza altre cause apparenti, aumento del respiro con sibili. aumento della tosse o aumento della frequenza respiratoria e/o cardiaca non devono essere utilizzati. Il concetto di livelli di gravità, associato alle riacutizzazioni e all'ostruzione, che ha completato le linee Guida GOLD dal 2014, caratterizza i pazienti classe I – II che possono essere trattati a domicilio, modificando o incrementando la terapia di fondo di bronco dilatazione, nei casi più gravi II-III associando terapia antibiotica, casi selezionati con sicura incidenza batterica della riacutizzazione (Fig. 5).

RIACUTIZZAZIONI BPCO, SEMPRE ANTIBIOTICI?

Riacutizzazioni Antibiotico??

Criteri di Anthonisen, volume espettorato e purulenza, descritti 25 aa fa in uno studio randomizzato placebo controllato in paz con riacutizzazioni di BPCO grave (FEV1 medio=33%pred) estrapolati a tutti i pazienti con BPCO.

MA: maggior parte dei pazienti con riacutizzazione contratta in comunità sono affetti da BPCO lieve-moderata.

E' necessario identificare chiari segni e sintomi affidabili nel predire una buona o scadente evoluzione senza antibiotici in caso di riacutizzazione di BPCO lieve-moderata

CHEST 2013;144(5):1571-1577: E' possibile identificare le riacutizzazioni di BPCO lieve-moderata che non necessitano di antibiotico? M Miravittles

- quando non è presente incremento della purulenza dell'espettorato e il livello di PCR (misurazione ambulatoriale) <40mg/l: il paz può essere affidabilmente trattato senza antibiotico
- Se PCR non disponibile, la presenza di dispnea e/o volume espettorato si associa ad una probabilità di fallimento senza antibiotici <8% (che è inferiore alla % del 10% di insuccesso nell'intera popolazione di pazienti trattata con antibiotici)

Terapia antibiotica se presenti (Linee guida GOLD)

- 3 sintomi cardinali: ↑ dispnea, ↑ volume espettorato, purulenza espettorato
- 2 sintomi: purulenza espettorato e un altro
- se ventilazione (NIMV o VAM)

© 2011 PROGETTO LIBRA - www.golfdi.it 10

Fig. 5: Criteri di trattamento razionale delle riacutizzazioni

Quando sono presenti tutti quei fattori di rischio per un esito infausto, come sempre indicato dalle Linee Guida GOLD e, quali la comorbilità, una forma grave di BPCO, riacutizzazioni (> 3/anno), l'utilizzo di antibiotici negli ultimi 3 mesi. Differenziando i pazienti in tre gruppi: lieve senza nessun fattore di rischio

per esito infausto, moderato con uno o più fattori di rischio per esito infausto e grave con fattori di rischio per infezione da Pseudomonas Aeruginosa o di ospedalizzazione, deve essere considerato corretto (Fig. 6).

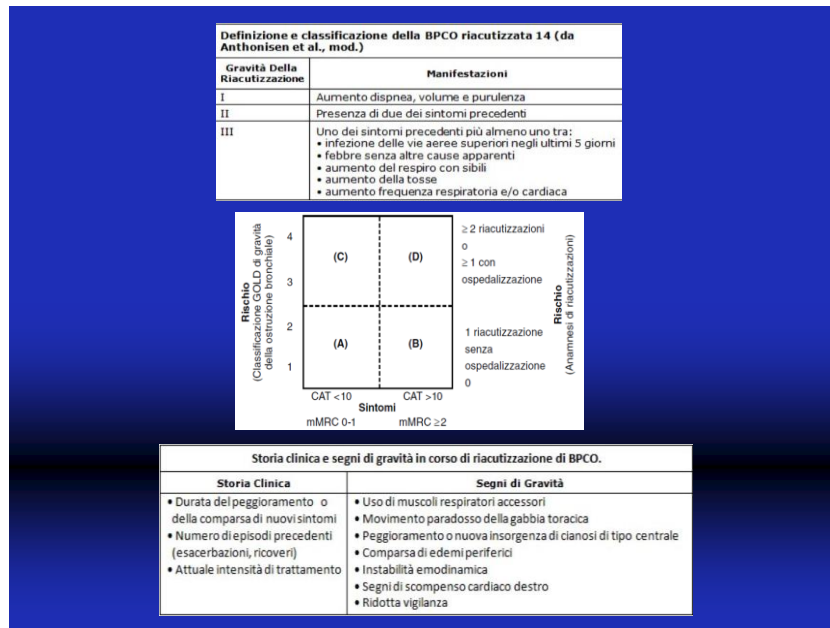


Fig. 6: Linee Guida GOLD attuali, concetti di riacutizzazione, gravità dell'ostruzione, peggioramento della sintomatologia e rischio di peggioramento e ospedalizzazione

DURATA e MODI TERAPEUTICI NELLA PATOLOGIA POLMONARE INFETTIVA

La terapia antibiotica va prescritta per un periodo variabile da 3 gg (Azitromicina) a 7-10 gg utilizzando: Claritromicina 500 mg x 2/die, Azitromicina 500 mg/die, Telitromicina 800 mg/die, Tetraciclina 500mg x 4/die. Se resistenze ai macrolidi conosciute nel pz. Levofloxacina 500 - 750 mg/die o Moxifloxacina 400 mg/die, Ampicillina 500 – 1000 mg x 2-3/die, Amoxicillina 500 – 1000 mg x 2-3/die, Amoxicillina- Clavulanico 1000 mg x 2-3/die (tolleranza gastrica), Cefixime 400 mg/die, Ceftributene 400 mg/die, Cefidoren pivoxil 200-400 mg x2/die, Cefpodoxima 100–200 mg/die, Cefuroxime 500 mg x2/die, Fluorchinoloni: Ciprofloxacina 500 mg – 750 mg x 2/ die, Levofloxacina 500 mg- 750 mg/die, Prulifloxacina 600 mg/die.

GLI ANTIBIOTICI NELLE CAP TRATTATE A DOMICILIO

La terapia antibiotica va iniziata il prima possibile appena la diagnosi è considerata probabile, come sottolineano da alcuni anni le Linee Guida congiunte ATS – ERS: Claritromicina 500 mg x2/die o Azitromicina 500 mg/die.

Se resistenze ai Macrolidi > 25% o se comorbilità (patologie croniche polmonari, renali, epatiche, cardiache, diabete, alcolismo, immunosoppressori) e precedente uso di antibiotici nei tre mesi precedenti: Levofloxacina 500 – 750 mg x2/die o Moxifloxacina 400mg/die o Amoxicillina 1000 x 3/die + macrolide Amoxi clavulanico 2000 x 2/die + macrolide; Terapia im + os, quando necessario, nelle situazioni che non richiedono ricovero: Ceftriaxone 1000-2000 mg (1/die) o Cefotaxime 1000 mg x2/die o Ampicillina/Sulbactam 1000 +500 1x2/die + Levofloxacina 500- 750/die o Moxifloxacina 400 mg/die o Azitromicina 500 mg/die.

CAP con copertura anti *Pseudomonas*, considerare ospedalizzazione: Piperacillina-Tazobactam gr 2.250 x 2-4/die o Cefepime gr 1x 2/die o Ceftazidima gr 1000 x 2/die + Fluorochinolone (Levofloxacina / Ciprofloxacina a dosaggio pieno) o Piperacillina-Tazobactam gr 2.250 x 2-4/die o Cefepime gr 1x 2/die +Aminoglicoside im e Azitromicina/(Levofloxacina/moxifloxacina).

Si sottolinea come, in tutta EUROPA, DAL 2003 AL 2013 la percentuale di resistenza agli antibiotici sia notevolmente aumentata: *Escherichia Coli*: Fluorochinoloni 2003 25%, nel 2013 42%, Cefalosporine di III generazione 2003 6% nel 2013 26%, *Klebsiella Pneumoniae*: Aminoglicosidi 2005 8%, nel 2013 45%, Fluorochinoloni 2005 11%, nel 2013 54%, Cefalosporine di III generazione nel 2005 20%, nel 2013 55%, Carbapenemici 2006 1%, nel 2013 34% (Fig. 7).

CONCLUSIONI

L'inappropriata prescrizione di antibiotici per le ARTI (Infezioni Acute del Tratto Respiratorio) afferma Wayne J. Riley, presidente dell'ACP (American College of Physicians) contribuisce in maniera importante alla diffusione delle infezioni antibiotico-resistenti, che rappresentano una minaccia per la salute pubblica. Ridurre l'uso eccessivo di antibiotici per le ARTI negli adulti rappresenta dunque una priorità clinica, oltre che un modo per migliorare la qualità di vita, ridurre i costi delle cure sanitarie e rallentare o prevenire la crescita dell'antibiotico-resistenza.

Riacutizzazioni Terapia antibiotica			
Trattamento antibiotico nella riacutizzazioni di BPCO*			
Fattori di rischio per esito infausto: presenza di comorbidità, BPCO grave, frequenti riacutizzazioni (>3/anno) e antibiotici nei ultimi tre mesi			
	Trattamento orale (senza particolare ordine)	Trattamento orale alternativo (senza particolare ordine)	Trattamento parenterale (senza particolare ordine)
Gruppo A Riacutizzazione lieve: nessun fattore di rischio per esito infausto	I pazienti con un unico sintomo non dovrebbero essere trattati con Antibiotici Se vi è indicazione: • b-lattamici (Penicillina, Ampicillina/Amoxicillina ^b) • Tetracicline • Trimetoprim/ Sulfametossazolo	<ul style="list-style-type: none"> b-lattamici/inibitori delle b-lattamasi (Amoxicillina/Ac. Clavulanico) Macrolidi <ul style="list-style-type: none"> Azitromicina Clarithromicina Roxitromicina Cefalosporine di 2° o 3° generazione Ketolidi (telitromicina) 	
Gruppo B Riacutizzazione moderata con uno o più fattori di rischio per esito infausto	<ul style="list-style-type: none"> b-lattamici/inibitori delle b-lattamasi (Amoxicillina/Ac. Clavulanico) 	Fluorochinoloni <ul style="list-style-type: none"> Gemifloxacina Levofloxacina Moxifloxacina 	<ul style="list-style-type: none"> b-lattamici/inibitori delle b-lattamasi (Amoxicillina/Ac. Clavulanico, Ampicillina/Sulbactam) Cefalosporine di 2° o 3° generazione Fluorochinoloni^c (Levofloxacina, Moxifloxacina)
Gruppo C Riacutizzazione grave con fattori di rischio per infezione da <i>P. aeruginosa</i>	In pazienti a rischio per infezioni da <i>Pseudomonas</i> : <ul style="list-style-type: none"> Fluorochinoloni (Ciprofloxacina Levofloxacina ad alte dosi^c) 		<ul style="list-style-type: none"> Fluorochinoloni (Ciprofloxacina Levofloxacina ad alte dosi^c) o b-lattamici con attività su <i>P.aeruginosa</i>

a. Nei paesi con alta incidenza di *S. pneumoniae* resistente alla penicillina si raccomandano alti dosaggi di Amoxicillina o Amoxicillina/Ac. Clavulanico.
 b. L'uso di questo antibiotico non è appropriato nelle aree dove è alta la prevalenza di *H.influenzae* produttori di b-lattamasi e di *M.catarhalis* e/o *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina.
 c. La dose efficace contro lo *P.aeruginosa* è 750 mg.

© 2011 PROGETTO LIBRA - www.goldcopd.it 11

Fig. 7: Somministrazione di terapia antibiotica secondo i livelli gravità

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Aaron MH, Lauri AH, Amir Q, for the High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for the high-value care

from the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016; <http://annals.org/aim/article/2481815>

AIFA. Senza regole gli antibiotici non funzionano. Campagna AIFA sul corretto uso degli antibiotici. AIFA, 2014-2015. <http://www.aifa.gov.it>.

CDC. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance. Progress report. Recommendations for future collaboration between the US and EU. May 2014. <https://www.cdc.gov>.

Llor C, dan Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiative to reduce the problem. *Ther Adv in Drug Saf* 2014; 5: 229-41.

Mantero M. Terapia ragionata delle polmoniti oggi. In: Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Atti del Convegno Pneumologia 2016, Le infezioni Polmonari. Milano, 16-18 giugno 2016. <http://www.ilpolmone.it>

Miravittles M, Moragas A, Hernández S. It is possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that not require antibiotic treatment? *CHEST* 2013; 144: 1571-77.

NICE Guideline. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. NICE, 2015. <https://www.nice.org.uk>.

Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-65.

Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 557-82.

Dott. Enrico Li Bianchi, Direttore UO Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: enrico.libianchi@tiscali.it

Le Bronchioliti: una patologia ignorata

G. Munafò

Le bronchioliti, sono una patologia molto diffusa in ambito Pneumologico e, si ritiene, pesantemente sottodiagnosticata.

Si tratta di un gruppo di patologie alquanto eterogeneo. Esse interessano i bronchioli.

Nella tabella 1, vengono descritte secondo un criterio istologico-clinico, che può dimostrarsi utile nella diagnosi differenziale.

Possono presentarsi con *flogosi acuta*, quindi con infiltrato di polimorfonucleati e con essudato e a volte necrosi, oppure con *flogosi cronica* con infiltrato di cellule mononucleate, ma il quadro istologico è molto variabile.

Secondo alcuni Autori, le Bronchioliti andrebbero piuttosto classificate su base eziologica. In quest'ultimo caso, si possono distinguere:

Bronchioliti del fumatore, da polveri minerali, da fumi e gas tossici, postinfettive, in corso di malattie del collagene o di altra patologia sistemica, panbronchiolite della popolazione giapponese e forme idiopatiche.

Sono solo sospettabili, ma difficilmente diagnosticabili, con la Radiografia standard del Torace e sono invece spesso evidenti alla HRCT, nella quale si manifestano con un quadro polimorfo. I quadri TAC possibili sono:

- Aree a vetro smerigliato.
- Aree di consolidamento.
- Noduli centrolobulari.
- Ma soprattutto un aspetto tipico definito "a mosaico". L'aspetto "a mosaico" è dovuto all'intrappolamento d'aria a monte dei bronchioli ostruiti, ed anche alla vasocostrizione conseguente all'ipossia locale negli stessi territori: da questo deriva una minore attenuazione (cioè una "ipertrasparenza") delle zone iperinsufflate, che contrasta con i territori contigui normali, che presentano inoltre iperemia da ridistribuzione di flusso.
- Può essere presente l'aspetto detto ad "albero in fiore", dovuto a noduli centrolobulari con ramificazioni. Caratteristiche simili allo "albero in fiore" presentano alcune forme tubercolari e aspergillari.

Tab. 1. Nosografia clinica delle bronchioliti e delle BOOP (*)

PATOLOGIA	NOTE
<i>BOOP idiopatica (COP vedi testo)</i>	
<i>BOOP secondaria</i>	Collagenopatie e altri disordini immunitari, Farmaci Irradiazione, Trapianto
<i>Bronchioliti infettive acute</i>	Virus (spt VRS nei bambini), Mycoplasma, Chlamydia Incidenza fino al 10% dei bambini nel 1° anno di vita
<i>Bronchioliti da tossici inalati</i>	Fumo d'incendio (CO, formaldeide, ammoniaca etc.) Associata alla HP (**), Fumi dei processi di fusione Minerali (Asbesto, Silice), Fumo di sigaretta Endotossine batteriche degli allevatori di suini Cocaina
<i>Bronchioliti da farmaci e da tossici</i>	L-Triptofano, Antiblastici (Bleomicina e altri), Penicillamina, Sali d'oro, Sulfasalazina, Amiodarone, Anfotericina B, FANS
<i>Bronchioliti associate a collagenopatie(***)</i>	RA, LES, SSP, Polimialgia reumatica ed altre
<i>Bronchioliti obliteranti associate a trapianto</i>	Midollo osseo, Polmone, Cuore-polmone
<i>Bronchioliti associate a enfisema distrettuale</i>	Sindrome di Swyer-James o sindrome di Macleod (Enfisema distrettuale da bronchioliti dell'infanzia)
<i>Bronchioliti respiratorie (RB)</i>	Associata al fumo di sigaretta (a volte con interstiziopatia: RBILD, vedi IIP)
<i>Bronchioliti follicolari (infiltrato linfocitario nei bronchioli)</i>	Quadro aspecifico (associate a infezioni, collagenopatie, primitive, familiari)
<i>Panbronchiolite diffusa (PBD)</i>	Eziologia ignota Presente in Giappone e in Asia

NOTE:

(*) La classificazione delle bronchioliti, per chiarezza clinica e di diagnostica differenziale, comprende sia le patologie idiopatiche, sia le forme certamente o presumibilmente secondarie.

(**) HP -Hypersensitivity Pneumonia, già definita AAE -Alveolite Allergica Estrinseca, primitivamente individuata come Farmer's lung.

(***) Istologicamente variabili (Br. Obliterante, Follicolare, BOOP)

Come suddetto esistono numerose forme Cliniche e Istologiche di Bronchiolite.

Ci soffermeremo in particolare su due forme di comune rilievo, la BOOP (Bronchiolite Obliterante con Polmonite Produttiva o Organizing Pneumonia) e la DIP/RIBILD (Desquamative Interstitial Pneumonia/Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease).

La BOOP (Bronchiolite Obliterante con Polmonite Produttiva o Organizing Pneumonia) Idiopatica viene oggi più propriamente definita COP (Polmonite Produttiva Criptogenetica o Cryptogenetic Organizing Pneumonia).

La BOOP idiopatica o COP, viene attualmente distinta dalla BOOP secondaria ad altra patologia, quale la BOOP in corso di infezioni, da inalazione di tossici, da farmaci come la bleomicina e l'amiodarone, da radiazioni, in associazione con collagenopatie, la BOOP dopo trapianto di midollo osseo.

Le modificazioni citoarchitettrali osservate nel pattern tipo Organizing Pneumonia (OP), non sono specifiche e sono di comune riscontro in un'ampia varietà di danni subiti dal tessuto polmonare. Il pattern morfologico OP, spesso a localizzazione bronchiolocentrica, è caratterizzato da una distribuzione disomogenea con sostanziale mantenimento dell'architettura polmonare nelle aree circostanti il processo di rimodellamento tissutale. Il pattern OP consiste principalmente in proliferazioni di tessuto connettivo giovane (*corpi di Masson*) all'interno delle piccole vie aeree e dei dotti alveolari, con occlusione dei bronchioli (Bronchiolite obliterante) e degli alveoli circostanti (Polmonite Organizzata o Produttiva).

La BOOP è una patologia piuttosto frequente, anche se, come la gran parte delleILD, è certamente oggi sottodiagnosticata nella pratica clinica, nella quale le patologie interstiziali che emergono con chiarezza sono spesso solo quelle più gravi, che rappresentano la punta di un grande iceberg.

La BOOP *idiopatica*, come suddetto, va distinta dalla BOOP *secondaria* ad altra patologia. La BOOP idiopatica è inserita tra le IIP (Polmoniti Idiopatiche Interstiziali), nel documento ATS (Update 2013, aggiornamento del Documento del 2002, Documento ATS ERS sulla Classificazione delle IIP -Polmoniti Idiopatiche Interstiziali).

La BOOP secondaria è frequente come patologia respiratoria associata a numerose patologie sia specificamente riguardanti l'apparato respiratorio, sia sistemiche. Essa rappresenta in definitiva la risposta del polmone ad una serie di noxae patogene, sfociando in un meccanismo di automantenimento che è spesso causa del danno polmonare più della malattia preesistente e può infine evolvere fino alla fibrosi polmonare interstiziale conclamata.

Un esempio di questo è l'epidemia legata al coronavirus della SARS (Sindrome Acuta Respiratoria Severa), nella quale i fenomeni "tipo BOOP" sono stati la causa del danno polmonare tardivo che ha condotto i pazienti all' exitus. Da questo peraltro è derivato il razionale dell' utilizzo degli steroidi nella SARS.

La BOOP secondaria si verifica in corso di infezioni polmonari sia batteriche che virali, può essere un quadro acuto secondario all'inalazione di tossici. Rappresenta, insieme alle forme IgE-mediate e da immunocomplessi, una delle reazioni patologiche più frequenti del polmone ai farmaci (bleomicina, amiodarone, altri farmaci). Può essere legata ad un danno da radiazioni. Rappresenta uno dei quadri polmonari che sono presenti in associazione con le collagenopatie. È frequente la BOOP dopo trapianto di midollo osseo.

Non essendo la BOOP idiopatica correlata al fumo, contrariamente alla DIP/RBILD, questo dato anamnestico può essere utile in diagnosi differenziale. E' una patologia che si presenta in pazienti con un'età media di 50 anni. Il rapporto tra maschi e femmine è di 1:1. Il tessuto di granulazione che prolifera all'interno dei bronchioli respiratori e dei dotti alveolari, provoca ostruzione delle piccole vie aeree. A questo si associa l'infiammazione degli alveoli, col quadro quindi della bronchiolite obliterante e della polmonite produttiva.

Il quadro clinico è piuttosto caratteristico e permette di indirizzare la diagnosi. La sintomatologia quando il paziente si presenta all'osservazione dello specialista, dura in genere da un paio di mesi, con tosse persistente. L'inizio della sintomatologia è tipicamente preceduto da manifestazioni similinfluenzali, con febbre, artromialgie aspecifiche, astenia. All'esame obiettivo si ascoltano i fini rantoli teleinspiratori (rumore di velcro). Alla rx torace, o meglio alla HRCT, si evidenziano opacità tipiche, sfumate, a vetro smerigliato, migranti, a localizzazione periferica con base pleurica (simile alla localizzazione tipica della polmonite eosinofila cronica), con la caratteristica di essere *migranti e recidivanti*. A volte sono presenti noduli, di varie dimensioni.

Gli esami di laboratorio sono aspecifici: a volte c'è una certa leucocitosi, la sedimentria è elevata nelle fasi iniziali della malattia.

La terapia con corticosteroidi è efficace e porta ad una regressione della patologia e alla guarigione nei 2/3 dei casi. I casi che non rispondono alla terapia, o che recidivano alla sospensione, possono andare incontro alla fibrosi polmonare interstiziale conclamata, fino all'end stage lung e all'exitus per insufficienza respiratoria.

Frequente è in clinica anche, il quadro denominato RB-ILD Respiratory Bronchiolitis-interstitial Lung Disease. I caratteri morfologici del pattern tipo (RB-ILD) sono rappresentati dall'accumulo di numerosi macrofagi con citoplasma pigmentato nel lume dei bronchioli respiratori e nei circostanti spazi alveolari.

Nella parete bronchiolare si osserva un modesto infiltrato infiammatorio cronico e lieve fibrosi, che talora si estendono anche alle pareti alveolari vicine. Il citoplasma dei macrofagi endoalveolari risulta tipicamente pigmentato, di colorito bruno-nerastro, dovuto prevalentemente all'accumulo di inclusioni da fumo di sigaretta.

La RBILD colpisce prevalentemente i fumatori e si presenta a volte con caratteristiche simili a quelle della DIP (Desquamative Interstitial Pneumonia), tanto che si è ipotizzato trattarsi di due fasi o di due aspetti di una stessa malattia e spesso per descrivere le due patologie, si utilizza il termine DIP/RBILD. Tuttavia il coinvolgimento dei bronchioli respiratori nella RBILD, permette alcune distinzioni, anche funzionali (il quadro delle PFR, può avere una componente ostruttiva).

Anche radiograficamente il quadro è quello delle opacità sfumate.

Si ritiene, anche se le certezze epidemiologiche in questo campo sono carenti, che la malattia possa avere prognosi favorevole se trattata con steroidi e con la cessazione del fumo di sigaretta.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1820-8.

Fiorani CM, Fiorucci F, Munafò G, Pasqua F, Puglisi G. *Trattato di Pneumologia*. Roma: Verduci Editore, 2006.

Kastelijn EA, van Moorsel CH, Rijkers GT, et al. Polymorphisms in innate immunity genes associated with development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 665-71.

Kelly FL, Kennedy VE, Jain R, et al. Epithelial Clara cell injury occurs in bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 3076-84.

King MS, Eisenberg R, Newman JH, et al. Constrictive bronchiolitis in soldiers returning from Iraq and Afghanistan. *N Engl J Med* 2011; 365: 222-30.

King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92.

King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-61.

Park IN, Jegal Y, Kim DS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 68–76.

Parmet AJ, Von Essen S. Rapidly progressive, fixed airway obstructive disease in popcorn workers: a new occupational pulmonary illness? *J Occup Environ Med* 2002; 44: 216-8.

Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.

Shohrati M, Aslani J, Eshraghi M, Alaedini F, Ghanei M. Therapeutic effect of N-acetyl cysteine on mustard gas exposed patients: evaluating clinical aspect in patients with impaired pulmonary function test. *Respir Med* 2008; 102: 443-8.

Prof. Giuseppe Munafò, già Primario Pneumologo Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma. Docente del Corso di Malattie Polmonari Interstiziali della II Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, "Sapienza" Università di Roma.

Per la corrispondenza: giuseppe.munafò@gmail.com

Lettura magistrale: La fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

F. Varone

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è definita come una forma specifica di polmonite interstiziale fibrosante progressiva da cause sconosciute. La malattia è limitata al polmone e colpisce più frequentemente la popolazione adulta (generalmente la 6°-7° decade di vita). L'IPF è associata al pattern istopatologico e/o radiologico definito UIP (Usual Interstitial Pneumonia)¹. I sintomi principali sono dispnea progressiva e tosse cronica. La malattia è gravata da una prognosi peggiore di molte neoplasie, con una sopravvivenza media dalla diagnosi di circa 2-4 anni, sebbene il decorso sia altamente variabile e non prevedibile^{2,3}.

L'IPF può presentare un decorso rapidamente ingravescente, o un decorso più lento, con progressiva perdita di funzionalità polmonare nel tempo. È però possibile in qualsiasi momento che il decorso venga bruscamente alterato dall'insorgenza di una esacerbazione acuta di malattia, evento caratterizzato da rapido ed inesorabile peggioramento clinico e mortalità elevatissima⁴.

In passato l'IPF era considerata come una malattia derivante da un insulto infiammatorio che poi esitava in fibrosi progressiva. Questo paradigma fisiopatologico è stato definitivamente abbandonato, anche dopo la pubblicazione di uno studio multicentrico randomizzato che ha dimostrato che un approccio terapeutico basato sull'immunomodulazione con utilizzo di prednisone, azatioprina ed N-acetilcisteina ha portato ad un significativo incremento della mortalità nei pazienti in braccio attivo di trattamento⁵.

Secondo l'attuale schema fisiopatologico l'IPF è associata con una serie di fattori di rischio genetici ed ambientali (fumo di sigaretta, esposizioni a polveri di legno e metallo, infezioni virali, inalazioni di particolato, silice, microaspirazioni). Queste esposizioni, croniche e ripetute nel tempo, agiscono determinando lesioni epiteliali polmonari. Le lesioni vanno a danneggiare un epitelio che, per anomalie genetiche, è caratterizzato da precoce senescenza ed apoptosi. In particolare la perdita di capacità staminale da parte dei pneumociti di 2° ordine gioca un ruolo centrale nella genesi della malattia. Le cellule epiteliali polmonari, così danneggiate, producono diversi fattori di crescita e citochine profibrotiche, come il transforming growth factor β (TGF β), il fibroblast growth factor (FGF) e il platelet-derived growth factor (PDGF). Tra i fattori genetici chiamati in causa vi sono geni associati con anomalie del surfattante, con il mantenimento dei telomeri, con le difese dell'organismo e con la funzione di barriera epiteliale. Questo processo determina l'attivazione aberrante di fibroblasti, la trasformazione in miofibroblasti (fenotipo cellulare invasivo nell'IPF), la deposizione incontrollata di matrice extracellulare, e il rimodellamento progressivo della struttura istologica polmonare⁶.

La diagnosi di IPF è di frequente ritardata in quanto i sintomi, come in molte condizioni patologiche polmonari, sono aspecifici ed attribuiti spesso ad altre patologie.

All'auscultazione del torace sono spesso udibili i caratteristici crepitii a velcro⁷. La raccolta di dati anamnestici riveste particolare importanza poiché l'IPF è una diagnosi di esclusione. È necessario infatti escludere la presenza di altre patologie sistemiche con interessamento polmonare, connettivopatie, malattie polmonari da esposizione, danno polmonare da farmaci⁸. Nell'algoritmo diagnostico dell'IPF la TC del torace in alta risoluzione riveste un ruolo di primo piano. La presenza di opacità reticolari bronchiectasie da trazione, e spazi aerei cistici disposti su più file con una distribuzione prevalentemente periferica, basale, bilaterale (polmone ad alveare o honeycombing) sono caratteristiche del pattern TC di "definite UIP". L'assenza di honeycombing, ma la presenza delle altre caratteristiche sopra elencate viene definito come pattern di "possible UIP"⁹. Tutti i casi in cui la HRCT del torace non è diagnostica dovrebbero teoricamente essere sottoposti a biopsia polmonare chirurgica. Tuttavia, visto il rischio di complicanze, e vista la morbilità e la mortalità associata a tale procedura, è necessario effettuare un bilancio rischio-beneficio prima di effettuare una biopsia chirurgica¹⁰. Il tipico pattern istopatologico UIP è caratterizzato da fibrosi interstiziale, coinvolgimento a chiazze, eterogeneità spaziale e temporale, fibrosi densa, distorsione dell'architettura polmonare, honeycombing microscopico (spazi cistici rivestiti da epitelio bronchiolare) e dalla presenza dei foci fibroblastici, considerati come aree proliferative di malattia attiva¹.

L'approccio diagnostico multidisciplinare dinamico (clinico, patologo, radiologo) è considerato attualmente il gold standard¹¹. È stato recentemente dimostrato che l'approccio multidisciplinare tra figure professionali esperte aumenta la confidenza e la concordanza diagnostica rispetto ad un approccio individuale¹². In passato numerosi trial clinici volti alla ricerca di terapie efficaci sull'IPF hanno avuto risultati fallimentari.

Negli ultimi anni, l'utilizzo di due farmaci, Pirfenidone e Nintedanib, efficaci nel rallentare il declino funzionale nel tempo, ha rivoluzionato l'approccio terapeutico alla malattia, dando nuova speranza ai malati e infondendo una grande linfa alla ricerca scientifica. Nel 2014, questi due farmaci sono stati approvati dall'ente regolatore statunitense FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento dell'IPF. Il Nintedanib, un inibitore intracellulare di tirosin chinasi diretto contro numerosi bersagli tra i quali i recettori del platelet derived growth factor (PDGF), del fibroblast growth factor (FGF) e del vascular endothelial growth factor (VEGF), ha dimostrato una riduzione del tasso annuale di declino della capacità vitale forzata (FVC) rispetto al placebo, ed una riduzione del numero di esacerbazioni acute di malattia¹³. Il Pirfenidone, un composto piridinico con target recettoriale sconosciuto, con attività pleiotropiche antiinfiammatorie, antifibrotiche ed antiossidanti, ha dimostrato efficacia nel ridurre la proporzione di pazienti con declino annuale dell'FVC superiore al 10% rispetto al placebo, e di aumentare la proporzione di pazienti senza declino funzionale in un anno¹⁴. Entrambi questi farmaci presentano effetti collaterali (principalmente a livello gastrointestinale, e nel caso del pirfenidone anche a livello cutaneo) che sono però generalmente lievi o moderati, e nella maggior parte dei casi di facile gestione clinica grazie a modifiche del dosaggio. Dopo la pubblicazione di questi lavori, i due farmaci hanno riceduto una raccomandazione condizionale per l'uso terapeutico su pazienti con IPF nella revisione delle linee guida pubblicata nel 2015¹⁵. Lavori recentemente pubblicati hanno mostrato come tali farmaci siano efficaci in differenti fenotipi della malattia, ed anche nei pazienti con funzione polmonare conservata^{16, 17}. Gli straordinari risultati di questi recenti trials hanno dato il via alla sperimentazione di nuove

molecole che stanno attualmente attraversando la fase 1 o la fase 2. Tra queste molecole, che hanno come target varie e diverse vie profibrotiche, vi sono inibitori tirosin kinasici, anticorpi monoclonali, cellule staminali, antibiotici, farmaci diretti contro l'attivazione del transforming growth factor- β (Tabella 1).

Molecola	Clinicaltrials.gov numero registrativo	Disegno dello studio	Endpoints
FG-3019	NCT01890265	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled	Efficacy and Safety
GSK3008348	NCT02612051	Phase 1, Randomized, Crossover, Placebo-controlled, Double blind	Safety and tolerability
GLPG1690	NCT02738801	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled, Multicenter	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics
BMS-986020	NCT01766817	Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Double blind	Efficacy and safety
CC-90001	NCT02510937	Phase 1/2, Non-randomized, Open label	Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics
KD025	NCT02688647	Phase 2, Randomized, Open label, Single group	Safety, tolerability and activity
PBI4050	NCT02538536	Phase 2, Open-label, Single Arm	Safety and tolerability
GSK2126458	GSK2126458	Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind	Safety, tolerability and pharmacokinetics
Sirolimus	NCT01462006	Phase 2, Placebo-Controlled, Crossover, Double blind	Change in peripheral blood concentration of CXCR4+ fibrocytes, safety and tolerability
BG00011 (STX100)	NCT01371305	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled	Safety and tolerability
Dasatanib + Quercetin	NCT02874989	Phase 1, Single-group, Open-label	Efficacy and safety
Lebrikizumab	NCT01872689	Phase 2, Randomized, Double blind, Placebo-controlled	Efficacy and safety
TD139	NCT02257177	Phase 1/2, Randomized, Placebo-controlled, Double blind	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics
QAXT576	NCT00532233	Phase 2, Open label, Single group	IL-13 levels in blood
SAR156597	NCT02345070	Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled,	Efficacy and safety

IW001	NCT01199887	Phase 1, Single group, Open-label	Safety, tolerability, and biologic Effects
PRM-151	NCT02550873	Phase 2, Randomized, Double blind, Placebo-controlled	Efficacy
Tipelukast	NCT02503657	Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind	Efficacy, Safety and Tolerability
Rituximab	NCT01969409	Phase 2, Randomized, Double blind, Placebo-controlled	Decrease of anti-HEp-2 autoantibodies
hMSCs	NCT02013700	Phase 1, Randomized, Blinded and Placebo-controlled	Efficacy
hMSCs	NCT01919827	Phase 1, Single group, Open label	Safety and feasibility
Lung Stem Cells	NCT02745184	Phase 1/2, Single group, Open label	Efficacy and Safety
Cotrimoxazole	NCT01777737	Phase 3, Randomized, Double blind	Efficacy and safety
Azithromycin	NCT02173145	Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo controlled	Cough reduction, lung function improvement

Tabella 1: Lista dei trials terapeutici su IPF attualmente in corso

Sono inoltre in corso trials di combinazione, il cui obiettivo è quello di valutare se un regime di combinazione di più farmaci può essere tollerato, sicuro ed efficace nei pazienti affetti da IPF. I trials di questo tipo tuttora in corso riguardano le combinazioni di pirfenidone e nintedanib, di pirfenidone e sildenafil, di nintedanib e sildenafil e di pirfenidone e vismodegib (Tabella 2).

Farmaci	Clinicaltrials.gov numero registrativo	Disegno dello studio	Endpoints
Pirfenidone + Nintedanib	NCT02598193	Phase 4, Open label, Non-Randomized, Single group	Safety and tolerability of combination therapy
Nintedanib + Pirfenidone	NCT02606877	Phase 4, Open label, Non-Randomized, Multiple-dose, Two group	Interaction in pharmacokinetics
Pirfenidone + Sildenafil	NCT02951429	Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Double Blind	Efficacy, safety, and tolerability

Nintedanib + Sildenafil	NCT02802345	Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind	Efficacy and safety
Pirfenidone + Vismodegib	NCT02648048	Phase 1, Open label, Single group	Safety and tolerability

Tabella 2: Lista dei trials di terapia combinata in corso

Il principale obiettivo della ricerca scientifica in questo settore sarà quello di stoppare l'aberrante ed incontrollata deposizione fibrotica, che porta a danno tissutale pressoché irreversibile. La strada da percorrere sarà ancora molto lunga e tortuosa, ma la speranza di trovare una cura definitiva per l'IPF non è più una mera utopia.

BIBLIOGRAFIA

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
2. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 265–72.
3. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–40.
4. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–75.
5. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.
6. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017; 389: 1941-52.
7. Sellarés J, Hernández-González F, Lucena CM, et al. Auscultation of Velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2573: doi: 10.1097/MD.0000000000002573.
8. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med* 2014; 2: 4.
9. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
10. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* 2006; 100: 1753–9.

11. Walsh SLF. Multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases : current insights. *Eur Respir Rev* 2017; 26: pii: 170002. doi: 10.1183/16000617.0002-2017.
12. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease : a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 557-65.
13. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med* 2014; 370: 2071–82.
14. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
15. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
16. Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Resp J* 2016; 48: 843–51.
17. Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017; 72: 340-6.

Dott. Francesco Varone, UOC Pneumologia, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli”, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: francesco.varone@policlinicogemelli.it

La Ventilazione Meccanica non invasiva nella patologia cardiaca e polmonare

M. Zotti

L'intuizione sull'importanza di utilizzare un sistema di "ventilazione esterna" al paziente per supportarne il respiro si perde nella notte dei tempi: il primo a parlarne fu il medico romano Galeno, che fece le prime osservazioni in merito sugli animali morti. Il primo modello di "ventilatore meccanico" invece, fu messo a punto, ed utilizzato sempre sugli animali, nei primi del '900, dal prof. George Poe. Da lì a poco, verso la fine degli anni '20, iniziò l'utilizzo dei primi ventilatori meccanici sugli esseri umani, e fu subito dopo, con l'epidemia di Poliomelite in Australia, che venne messo a punto il primo respiratore artificiale o polmone d'acciaio.

Sono ormai passati decenni da quei primi tentativi, che spesso hanno cambiato la storia clinica e la prognosi di pazienti affetti da patologie prima fatali come la poliomelite; oggi disponiamo di ventilatori sempre più sofisticati e meno ingombranti, che hanno reso migliore la qualità di vita dei pazienti che ne necessitano l'utilizzo, ed anche la scelta delle modalità ventilatorie e la maneggevolezza degli stessi ha notevolmente migliorato la compliance e gli outcomes.

La ventilazione può essere impostata a Pressione Negativa e/o Positiva: nel primo caso possono essere utilizzati principalmente il polmone d'acciaio, il poncho e la corazza, la seconda tipologia, sia invasiva che non invasiva, la più utilizzata, permette una più ampia scelta di apparecchi e modalità ventilatorie.

Nella **ventilazione a Pressione Negativa**, il ventilatore esercita sul torace una Pressione subatmosferica secondo le modalità indicate nella Tabella 1.

P negativa intermittente	P negativa in Inspirazione – Espirazione passiva
P negativa/positiva	P negativa in Inspirazione – P positiva in Espirazione
P negativa continua	P negativa durante tutto il ciclo respiratorio

Tabella 1: Modalità ventilatorie a P negativa

Il vantaggio nell'utilizzo della ventilazione a P Negativa risiede nella scarsa incidenza di ripercussioni emodinamiche e nell'essere una tecnica più "fisiologica"; i contro, soprattutto con l'utilizzo dei ventilatori più "datati" risiedono nelle più frequenti dis-sincronie ventilatore – paziente.

Come detto in precedenza, la ventilazione a Pressione Positiva offre un ampio spettro di modalità ventilatorie e di ventilatori, soddisfacendo praticamente tutto lo spettro di necessità cliniche e di tutte le tipologie di pazienti, permettendo un efficace monitoraggio del paziente stesso e l'utilizzo agevole anche nel trattamento cronico.

Le principali **modalità ventilatorie a P Positiva**, che siano a Volume definito (**Volumetrica**) o a Pressione definita (**Pressometrica**), sono riassunte nella **Tabella 2**.

Assistita	A supporto parziale	
Controllata	A supporto totale	
Assistita/Controllata		
Obbligatoria Intermittente Sincronizzata (SIMV)	Il paziente respira ad una FR propria e, ad una FR stabilita dall'operatore, viene erogato un atto assistito	
CPAP	Pressione continua positiva durante tutto il ciclo respiratorio	
ASV	Modifica la P erogata secondo un algoritmo basato sulla rilevazione di eventi apnoici	

Tabella 2: Modalità ventilatorie a P positiva Volumetrica/Pressometrica

La sincronizzazione tra paziente e ventilatore viene garantita dai **Trigger** (di flusso, pressione, movimento o misto) inspiratori ed espiratori; tali trigger permettono il riconoscimento dello sforzo in-espiratorio del paziente e quindi la sincronizzazione.

L'aderenza al trattamento ventilatorio da parte del paziente dipende soprattutto dai trigger di cui sopra, dalla corretta scelta della modalità più adatta al caso, e non ultimo, dalla scelta opportuna delle interfacce. E' cruciale inoltre l'esperienza del team ospedaliero nel campo della ventilazione (1).

L'utilizzo della NIV è aumentato significativamente nel tempo tra i pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO e la NIV è stata studiata attraverso studi randomizzati- controllati, dimostrando una percentuale di successo del 80-85%; inoltre, l'esperienza maturata nel corso degli anni nell'utilizzo di tale tecnica, ha fatto sì che numerose indicazioni per la Ventilazione Meccanica Invasiva vengano trattate con successo con la Non Invasiva (1).

Le **Linee Guida Gold del 2017** hanno ribadito le evidenze già sottolineate nel corso degli ultimi anni, e cioè che la Ventilazione Meccanica Non Invasiva (NIV) è lo standard di cura per ridurre la mortalità e la morbilità nei pazienti con Insufficienza Respiratoria Ipercapnica e BPCO riacutizzata che necessitano del ricovero ospedaliero. E' stato inoltre dimostrato che l'utilizzo della NIV può migliorare la sopravvivenza libera da ricoveri in pazienti selezionati con ipercapnia persistente. E' infine sottolineato come, nei pazienti affetti da Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS), l'utilizzo della CPAP, migliori la sopravvivenza e riduca il rischio di ospedalizzazione. (2)

Le **Indicazioni** all'utilizzo della NIV sono la presenza di **acidosi respiratoria** (pH arterioso < 7,35), di **ipercapnia** (paCO₂ > 45 mmHg), **dispnea severa** con utilizzo dei muscoli respiratori accessori e **ipossiemia** persistente. La durata del trattamento ventilatorio è estremamente variabile e dipende dalla gravità e dalla risposta del paziente, potendo arrivare anche a 2-3 settimane complessive; un miglioramento dei parametri emogasanalitici entro 1-4 ore sono predittivi di un "outcome" positivo tanto quanto la

presenza di un team esperto della metodica (3). Lo **svezzamento** (weaning) può essere un processo molto difficile e prolungato.

Le **complicanze** della NIV sono legate principalmente alla “malpractice”: ulcere facciali e congiuntivite per errato posizionamento o scelta dell'interfaccia oppure distensione gastrica, barotrauma e polmonite ab-ingestis per inidonea impostazione del ventilatore o errata indicazione al trattamento non invasivo.

La **Ventilazione Invasiva** è da prendere in considerazione quando fallisce la Non Invasiva, quando c'è uno scarso controllo delle secrezioni o quando è presente una instabilità emodinamica severa non corretta da terapia medica massimale. (2)

Fatte queste premesse sull'importanza e le indicazioni al trattamento ventilatorio Non Invasivo, è necessario porre l'attenzione sul fatto che, se è cruciale tale terapia per i pazienti con patologie respiratorie, questi stessi pazienti sono spesso affetti anche da **malattie cardiovascolari**. E infatti è dimostrato (1-4) che le patologie cardiovascolari e soprattutto lo scompenso cardiaco (30% dei pazienti BPCO) e la cardiopatia ischemica, sono tra le principali patologie concomitanti nella BPCO, e che la loro compresenza aumenta la morbilità e la mortalità in questi pazienti. Anche l'ipertensione arteriosa e le aritmie cardiache sono frequenti nei pazienti con patologie respiratorie, e questo è vero soprattutto per i soggetti affetti da **Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS)** (da 5 a 8).

L'OSAS è caratterizzata da episodi parziali o completi di ostruzione delle vie aeree durante il sonno associati a fasi cadute dell'ossigeno, a russamento notturno e sonnolenza diurna. Tale sindrome, alla cui presenza sono correlate numerose alterazioni chimico-enzimatiche ed ormonali e un'iperattivazione del Sistema Nervoso Simpatico, è da considerarsi una malattia sistemica per le implicazioni di queste modificazioni sull'emodinamica, l'anatomia cardiaca ed il funzionamento di molteplici organi ed apparati. È infatti dimostrato che l'OSAS è anche associata a ipertrofia del ventricolo sinistro e moderata riduzione della funzione sistolica (9)

È per i motivi suddetti che negli anni l'attenzione si è focalizzata anche sugli effetti del trattamento ventilatorio sulle patologie cardiovascolari; ed è, ad esempio, per il trattamento del respiro periodico di Cheyne-Stokes legato allo scompenso cardiaco che è stata studiata, anche se con risultati contrastanti, una modalità ventilatoria come la ASV (tab 2) (10).

In conclusione, le più recenti Linee Guida Gold del 2017 affermano che la **NIV** è lo standard di cura per ridurre morbilità e mortalità nei pazienti ricoverati in ospedale per insufficienza respiratoria e riacutizzazione di BPCO, e che può migliorare la sopravvivenza libera da ricoveri in pazienti selezionati. La **CPAP** invece, ha mostrato di migliorare la funzionalità cardiaca attraverso la riduzione della Pressione Arteriosa e l'attività del Sistema Nervoso Simpatico, di ridurre il post-carico del ventricolo sinistro e di determinare una regressione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro nei pazienti con OSAS (11).

È quindi fondamentale il riconoscimento precoce delle patologie respiratorie, spesso misconosciute, sottostanti le principali malattie cardiovascolari, soprattutto nei pazienti “non responders” alle terapie farmacologiche convenzionali, perché un opportuno trattamento ventilatorio delle prime, comporta anche un adeguato ed efficace trattamento delle seconde.

BIBLIOGRAFIA

1. 2006 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf.
2. 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <http://www.goldcopd.it>.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009*. <http://www.goldcopd.com/guidelinesresources.asp>.
4. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular Morbidity in COPD: A Study of the General Population. *COPD J* 2011; 7: 5-10.
5. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-14
6. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-6.
7. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, et al. High Prevalence of Sleep Apnea Syndrome in Patients With Long-Term Pacing. The European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007; 115: 1703-9
8. Hidetoshi A, Takahashi M, Yaegashi H et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart vessels* 2010; 25: 63-9.
9. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Left Ventricular Morphology and Systolic Function in Sleep-Disordered Breathing. The Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008; 117: 2599-607.
10. Hetland A, Lerum TV, Haugaa KH, Edvardsen T. Patients with Cheyne–Stokes respiration and heart failure: patient tolerance after three-month discontinuation of treatment with adaptive servo-ventilation. *Heart Vessels* 2017; 32: 909-15.
11. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Cardiovascular Outcomes in Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-84.

Dott.ssa Mariagioconda Zotti U.O.S.D. Pneumologia e U.O.C. Medicina d’Urgenza, PON Ospedale Santa Maria Goretti , ASL Latina

Per la corrispondenza: mariagiocondazotti@virgilio.it

**ECM: “Tumore del fegato: nuove prospettive per la cura
dell’epatocarcinoma”**

28 marzo 2017

Responsabile Scientifico: Adriano Pellicelli

Steatosi

V. Giannelli

Introduzione

Attualmente la steatosi epatica (in inglese: non-alcoholic-fatty-liver-disease; NAFLD) rappresenta la causa più comune di malattia epatica nei paesi sviluppati. Tale patologia, che comprende la steatoepatite (NASH), è strettamente associata allo sviluppo della sindrome metabolica (obesità, dislipidemia, insulino-resistenza, diabete).

La sindrome metabolica e l'obesità sono patologie sempre più comuni nei paesi sviluppati ed in questo contesto la NAFLD rappresenta un continuum che, originando dalla semplice steatosi può, in un gruppo più ristretto di pazienti, evolvere in infiammazione e fibrosi progressiva, fino alla cirrosi. In aggiunta, le evidenze scientifiche più recenti sembrano suggerire che lo sviluppo dell'epatocarcinoma nel contesto della NASH possa prescindere dallo sviluppo della cirrosi, contravvenendo a quello che era un paradigma delle epatiti virali, in particolare di quella legata al virus HCV. Nel contesto della steatosi epatica, bisogna inoltre considerare la contemporanea presenza di più fattori di rischio per lo sviluppo dell'epatocarcinoma, come il diabete e l'obesità.

NASH ed epatocarcinoma (HCC)

Si stima che circa il 20-30% della popolazione occidentale sia affetta da steatosi; di questo vasto numero di individui, solamente un 10% progredirà verso la NASH. In questo gruppo di pazienti, è stato stimato che circa un terzo svilupperà una fibrosi epatica progressiva nei 3-5 anni successivi alla diagnosi di steatosi semplice, con una prevalenza complessiva della cirrosi tra l'8-26% di pazienti affetti da NASH. Una volta che la cirrosi si è determinata, una diagnosi di NASH all'istologia può essere tuttavia resa difficile in quanto gli accumuli lipidici intra-epatocitari tendono a scomparire. Questa realtà porta diversi autori a ritenere che esista una sottostima della prevalenza di cirrosi NASH-correlata. Infatti, la maggior parte dei pazienti etichettati come affetti da “cirrosi criptogenetica” ha (o ha avuto) spesso caratteristiche cliniche associate con la sindrome metabolica (in particolare l'obesità e il diabete), che portano a sospettare un'eziologia da NAFLD della malattia epatica terminale.

V. Giannelli – “Steatosi”

Per quanto riguarda lo sviluppo di HCC nel contesto della cirrosi da NAFLD, studi retrospettivi suggeriscono che circa il 15% dei pazienti con NASH svilupperà dei noduli di HCC. Mentre, studi longitudinali su un periodo di osservazione fino a quasi 20 anni hanno stimato la prevalenza di HCC nel contesto di NAFLD sia tra 0.2 e 0,5% e del 2,8% nel contesto della NASH. Sebbene queste percentuali di prevalenza dell'HCC siano significativamente più basse rispetto alla patologia epatica virus-correlata, la più alta incidenza della malattia steatosica nella popolazione generale rispetto alle epatiti virali, ha portato a far divenire la NASH-HCC come l'indicazione in più rapida crescita per trapianto di fegato negli Stati Uniti.

NAFLD / NASH può progredire a HCC senza cirrosi?

Diversi studi hanno riportato la possibilità di sviluppare noduli di HCC nel contesto di NASH senza evidenza istologica di cirrosi e studi condotti su modelli animali hanno confermato la possibilità di una carcinogenesi diretta correlata alla resistenza all'insulina e / o alla infiammazione cronica (tramite ad esempio da rialzo cronico del TNF).

Rispetto ai pazienti con HCC legati ad epatiti virali od alcol correlate, nei pazienti con NAFLD si sono osservate diverse importanti differenze, come il più tardivo esordio della malattia neoplastica (67 vs 59 anni) e l'assenza di fibrosi significativa (F0-F2: 65% nei pazienti con NAFLD contro il 26% dei pazienti con eziologia virale). In un recente studio francese, i casi di epatocarcinoma associati alla NAFLD si distinguevano per essere più frequentemente ben differenziati (65% contro 28%). Questo dato è stato successivamente confermato in un più recente studio condotto su pazienti americani ed ha permesso di osservare una prevalenza del 41,7% di HCC associato a un NAFLD-NASH in assenza di cirrosi.

I principali fattori di rischio associati con la comparsa di HCC nel contesto NASH

Obesità

La prevalenza dell'obesità è aumentata in modo significativo negli ultimi decenni. In Europa, Stati Uniti ed in Asia diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti in sovrappeso presentavano un rischio maggiore di sviluppare HCC (HR, 1,07; 95% CI 1.01 1.15), con un rischio ancora maggiore per pazienti obesi (1,85, 95% CI: 1, 44-2, 37). Tra gli studi inclusi, 7 hanno analizzato un totale di 5037 pazienti sovrappeso e 10 hanno analizzato un totale di 6.042 pazienti obesi: i risultati hanno mostrato che i pazienti in sovrappeso avevano aumento del rischio di carcinoma epatocellulare del 17%, mentre i pazienti obesi avevano 89% di aumento di tale rischio rispetto alla popolazione generale. Un altro studio caso-controllo ha confermato tale aumento del rischio di carcinoma epatocellulare nei pazienti obesi (RR 3,5, 95% CI 1.3 9.2) o con diagnosi di diabete (RR, 3,5; 95% CI 1.6 a 1.7) ed il rischio era ancora maggiore se obesità e diabete erano presenti contemporaneamente (OR 11.8, CI 95%: 2,7-51,9). Rispetto ai pazienti con un indice di massa corporea (BMI) normale, il rischio relativo (RR) di mortalità per cancro al fegato è stato 1,68 volte più alto tra le donne e le 4.52 volte superiore negli uomini con un BMI > 35 kg / m²; in maniera altrettanto interessante è stato osservato che il rischio di mortalità per cancro del fegato nei pazienti maschi obesi è stato anche il più alto di tutti i tumori studiati.

Diabete

In un ampio studio longitudinale (173.000 pazienti diabetici e 650 000 controlli non diabetici seguiti 10-15 anni), l'incidenza di HCC era 2 volte superiore nei pazienti diabetici (con il più alto aumento tra quelli con il più lungo periodo di follow-up) ed il diabete è stato identificato come fattore di rischio indipendente per HCC. Il rischio di carcinoma epatocellulare nel diabete sembra ridursi in caso di pazienti trattati con l'uso di statine o metformina. Nel primo studio, 1300 casi sono stati confrontati con 5200 controlli. Il risultato ha mostrato una riduzione del rischio di carcinoma epatocellulare (25 al 40%) nei pazienti diabetici trattati con statine. In un altro studio condotto su 4000 pazienti con diabete, l'analisi multivariata ha mostrato che il trattamento con metformina è stato associato ad una riduzione significativa del rischio di carcinoma epatocellulare rispetto all'utilizzo delle sulfaniluree o di insulina (RR, rispettivamente: 0,15; CI 95% dal 0,04 a 0,50 e RR: 0,16; 95% CI 0,06-0,46). Ciò è stato confermato in una recente meta-analisi con revisione sistematica di 13 studi caso-controllo: 11 hanno suggerito un'associazione tra diabete e HCC con un rischio raddoppiato ed hanno permesso di identificare il diabete come fattore di rischio indipendente in 12 studi di coorte.

In un altro studio di confronto condotto su 615.532 pazienti diabetici versus 614.871 controlli, il rischio complessivo di sviluppare carcinoma epatocellulare era pari a 32,76 e 17,41 per 10.000 pazienti-anno, rispettivamente, per gli uomini e le donne con diabete. Rispetto ai controlli, i pazienti con diabete risultavano avere un maggiore rischio di malignità, pari a circa 2 volte dopo aggiustamento per altri fattori di rischio. In confronto, il rischio corrispondente per i tumori dei dotti biliari era molto inferiore (1,42 e 1,60 per 10.000 pazienti/anno).

Conclusioni

Obesità e sindrome metabolica sono associate ad un aumentato rischio di insorgenza per molti tipi di cancro. I cambiamenti pro-infiammatori e pro-angiogenici correlati alla resistenza all'insulina ed alla steatosi possono essere associati allo sviluppo del cancro al fegato.

Nel contesto della NAFLD i principali fattori di rischio per lo sviluppo dell'epatocarcinoma sono sicuramente l'età, la fibrosi avanzata, e soprattutto la presenza di diabete mellito e dell'obesità. Considerando questi dati, è necessario migliorare le raccomandazioni allo screening ecografico nei pazienti con NAFLD e sindrome metabolica, anche in assenza di cirrosi, e migliorare la presa in carico di questi pazienti attraverso un approccio multi disciplinare tra i vari specialisti interessati a questa patologia sistemica (epatologo, diabetologo, dietologo, nutrizionista).

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.

Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52.

De Minicis S, Agostinelli L, Rychlicki C, et al. HCC development is associated to peripheral insulin resistance in a mouse model of NASH. *PLoS ONE* 2014; 9: e97136.

El-Serag HB, Lau M, Eschbach K, Davila J, Goodwin J. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Hispanics in the United States. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1983-9.

Ertle J, Dechene A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128: 2436-43.

Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009; 49: 851-9.

Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 689-92.

Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1485-93.

Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009; 115: 5651-61.

Dott. Valerio Giannelli, UOC Malattie del Fegato - Dipartimento Interaziendale Trapianti, Az.Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: v.giannelli@scf.gov.it

Incidenza dell'epatocarcinoma in pazienti con cirrosi HCV-correlata dopo terapia con farmaci anti-virali diretti: i fatti e le opinioni

G. Cabibbo, C. Cammà

I regimi di trattamento “interferon-free” che utilizzano farmaci antivirali ad azione diretta (DAAs) hanno rappresentato una straordinaria evoluzione nel trattamento della epatite cronica da virus dell'epatite C, consentendo di ottenere una risposta virologica sostenuta (SVR) in più del 95% dei pazienti, con breve durata di trattamento e con tassi modesti di eventi avversi. Se il tasso di SVR sembra essere costante tra i vari studi registrativi e fra quelli di pratica clinica, l'impatto sulle complicanze della cirrosi è ancora sconosciuto. E' possibile solo ipotizzare che si replichino i risultati di ciò che è stato riportato da studi randomizzati e osservazionali riguardanti pazienti cirrotici compensati, nei quali SVR era stata ottenuta con trattamenti basati sull'interferone: in tali soggetti, al raggiungimento della SVR, conseguiva una riduzione dell'insorgenza di scompenso epatico, di insorgenza di carcinoma epatocellulare (HCC) e di mortalità.

In apparente contrasto con questa ipotesi, due recenti studi retrospettivi^{1, 2} hanno riportato nei pazienti cirrotici trattati con DAA, tassi inaspettatamente più elevati di HCC (occurrence) che di recidive dopo trattamento radicale (recurrence). Tuttavia, tali studi soffrono di importanti bias metodologici, in quanto considerano il tasso di eventi come “crude rate” e non come variabili tempo dipendenti; inoltre, sono studi retrospettivi, e mancano di un controllo.

Lo studio dell'evento occurrence è particolarmente complesso se si considera il basso tasso annuo di eventi nei pazienti cirrotici. E' necessario in tal senso, disporre di ampi studi prospettici con adeguato follow-up.

Anche per l'evento recurrence, uno dei limiti maggiori legati agli studi in questione, riguarda l'assenza di un controllo. Una recente metaanalisi³ ha dimostrato che la stima di recurrence a due anni e di sopravvivenza a 5 anni dal trattamento per HCC in pazienti con cirrosi HCV+ non sottoposti a terapie antivirali, è di circa il 50%. Vista l'impossibilità ad eseguire studi futuri randomizzati verso il non trattamento, in tale contesto clinico, questi dati forniscono un utile benchmark di confronto indiretto.

Inoltre, un recente studio⁴ condotto su un'ampia popolazione di pazienti con cirrosi HCV correlata e HCC sottoposto a trattamento radicale, ha dimostrato come lo scompenso epatico, e non la recidiva neoplastica, fosse il principale fattore di rischio di mortalità. Questo dato fornisce una evidenza indiretta del benefit delle terapie antivirali nei pazienti cirrotici HCV+ con HCC già trattato, che potrebbe estrinsecarsi in un minore rischio di scompenso, in un numero maggiore di interventi in caso di recidive ed in ultimo in un incremento della mortalità.

BIBLIOGRAFIA

1. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719-26.
2. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016; 65: 727-33.
3. Cabibbo G, Petta S, Barbàra M, et al. A meta-analysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2017; 37: 1157-66.
4. Cabibbo G, Petta S, Barbara M, et al. Hepatic decompensation is the major driver of death in HCV-infected cirrhotic patients with successfully treated early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; 67: 65-71.

Dott. Giuseppe Cabibbo, Prof. Calogero Cammà, Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia - Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.), Università degli Studi di Palermo

Per la corrispondenza: APellicelli@scamilloforlanini.rm.it

La pelle che invecchia attraverso la pittura: chronoaging, photoaging e dermatoporosi

M. Papi

La senescenza cutanea

Invecchiare si deve e soprattutto è naturale. Non c'è niente da fare: è un processo inevitabile. Le cellule, come i tessuti e gli organismi, invecchiano. Per cellule che si dividono in continuazione come quelle della pelle significa prima **di tutto** smettere di proliferare e di assicurare quel continuo ricambio che è garanzia di cellule giovani ed efficienti e consente un aspetto correlato. L'invecchiamento cutaneo è un processo molto individuale, condizionato dal nostro patrimonio genetico e da fattori organici e ambientali, come per esempio l'esposizione ai raggi ultravioletti, la carenza di estrogeni post-menopausa, la dipendenza dal fumo di tabacco, l'assunzione di farmaci o molecole tossiche per l'organismo, l'inquinamento ambientale e gli eventi stressanti (Tab.1 e 2)

- **Programmazione genetica**
- **Ormoni**
- **Condizioni patologiche associate**
 - malattie metaboliche
 - malattie tiroidee
 - danni microvascolari da diabete
 - danni microvascolari da ipertensione arteriosa
 - ridotto riposo notturno

Tabella 1: Cause intrinseche d'invecchiamento cutaneo

- **Sole**
- **Raggi ultravioletti artificiali (lampade)**
- **Radiazioni ionizzanti**
- **Alcool, droghe e altre sostanze tossiche alimentari**
- **Inquinanti ambientali**
- **Condizioni di "stress" psico-fisico**

Tabella 2: Cause estrinseche d'invecchiamento cutaneo

I segni di questo fenomeno progressivo variano a seconda dei distretti cutanei in relazione all'esposizione ai fattori ambientali e alle abitudini di vita. Sono più marcati e precoci nelle zone esposte alla luce e possono essere più evidenti in alcune aree del volto (es. labbro superiore = segno del codice a barre) nei fumatori accaniti.

L'invecchiamento cutaneo è distinto schematicamente in: **intrinseco o cronologico** ed **estrinseco o ambientale**.

Gli anglosassoni hanno sintetizzato le cause d'invecchiamento ambientale con le 3 esse di Sun (sole), Smoke (fumo) e Smog (inquinamento). In realtà le esse potrebbero essere 4, se è vero che negli anni recenti un ruolo sempre più importante è stato attribuito allo Stress, e più specificamente, alla mancanza di riposo. Fattore a cavallo tra interno ed esterno.

Invecchiamento intrinseco o cronologico

È un evento biologico programmato geneticamente. Per tale motivo la cute tende con il passare del tempo, a diventare secca e disidratata e a perdere le caratteristiche di vitalità: viene meno l'elasticità, si evidenziano zone di "atrofia" e si riduce il numero dei melanociti. Sul piano clinico si formano progressivamente rughe e solchi nelle zone di impegno meccanico, aree di rilassamento e discromie (macchie ipo o ipercromiche) di varie dimensioni (Fig. 1).



L'esame istologico mostra l'appiattimento della giunzione dermo-epidermica e la scomparsa delle creste papillari con riduzione delle fibre elastiche più sottili e perdita delle corrette connessioni tra derma ed epidermide con rischi di facili scollamenti tra i 2 strati della cute conseguenti a traumi anche di minima entità.

Gli aspetti descritti si spiegano con i danni che nel tempo si realizzano nelle singole cellule della cute con conseguente riduzione delle loro funzioni: accorciamento dei telomeri, tendenza all'apoptosi cellulare (morte cellulare programmata), ridotta produzione di tumor growth factor-beta con diminuita sintesi di collagene e aumento di metalloproteasi, danni ossidativi da radicali liberi.

Fig. 1: Elastosi e discromie del volto da esposizione lavorativa alla luce solare

Un ruolo importante nell'accelerare i processi fisiologici d'invecchiamento è svolto dalle modificazioni ormonali della menopausa nelle donne e da alcune malattie o disturbi

funzionali che possono intervenire nel corso della vita (es. diabete, disfunzioni tiroidee).

Gli estrogeni proteggono dallo stress ossidativo e la carenza si associa a ridotta elasticità cutanea, secchezza e incremento delle rughe sottili. La ridotta produzione di estrogeni e progesterone dopo la menopausa non contrasta più gli ormoni maschili e la condizione d'iperandrogenismo relativo spiega alcuni aspetti clinici come l'aumento dei peli (ipertricosi) e la tendenza al diradamento androgenetico (alopecia) nel sesso femminile.

La dilatazione dei capillari del volto e le note di rosacea possono essere giustificate con le alterazioni della termodispersione (colpi di calore).

Invecchiamento estrinseco o ambientale

1) Invecchiamento cutaneo da raggi ultravioletti (RUV)

Esporsi al sole è un gran piacere, esercita effetti positivi sull'umore, rimuove il pallore dell'inverno e ci dona un colorito che consideriamo indice di buona salute. Non ci sono più persone di "sangue blu" che tanti anni fa erano i nobili che non si esponevano al sole e nel bianco latte della loro cute trasparivano le vene periferiche superficiali. Per effetto ottico apparivano bluastre e conferivano nobiltà (adesso un po' datata) a chi ne faceva mostra. Era un modo *snob* per differenziarsi dai lavoratori dell'agricoltura forzatamente abbronzati dalle fatiche all'aperto, come ci ricorda De Luca. E' stata Coco Chanel a rivoluzionare tutto nel dopoguerra. Finita la nobiltà e con il diffondersi del lavoro in fabbrica a scapito delle campagne, il pallore da lavoro degli operai non fa più moda e l'essere abbronzati diviene simbolo di buona salute, successo e ricchezza (*bon vivre*). Si ha tempo a disposizione per andare al mare in Costa Azzurra: questo è il messaggio. Da alcuni anni l'ulteriore aggiustamento di tendenza predilige una moderata tintarella rispetto al color cioccolato dei "malati di sole". In teoria l'esposizione al sole non è una droga, non provoca dipendenza e non si va in "crisi d'astinenza" in una giornata cupa. Ciononostante per molte persone sta diventando una vera e propria necessità della quale non possono fare a meno, definita "tanoressia". A causa di questa eccessiva esposizione alla luce solare nel corso degli ultimi decenni, a lungo effettuata senza uso di creme protettive, i danni cutanei sono molto aumentati. I tumori della pelle (esclusi volto e mani) sono oggi molto più numerosi che 60 anni fa.

Le nostre caratteristiche biologiche individuali (fototipo e capacità di riparare il danno indotto dalla luce sul DNA) fanno sì che ci esponiamo alla luce solare con diversi livelli di rischio personale di sviluppare tumori cutanei nel corso degli anni. La "difesa" della nostra pelle si basa su alcune proteine protettive e sulla quota individuale di melanociti che producono la melanina (anch'essa protettiva). Tale capacità di difesa si estende anche al "rischio invecchiamento". L'intensità e la durata delle esposizioni alla luce solare si traducono in una serie di danni cutanei più evidenti nelle sedi foto esposte (volto, avambracci, mani e gambe). La cute ha memoria sommatoria del danno provocato dai raggi ultravioletti (RUV) e i danni delle singole esposizioni si accumulano nel tempo. Pertanto le precauzioni che adottiamo nel corso della vita nei confronti del sole (protezioni

con copricapo e indumenti, uso di creme a schermo solare) sono di grande efficacia anche ai fini della prevenzione della senescenza cutanea. È noto, però, che circa l'80% delle radiazioni UV raggiungono la nostra pelle nei primi 18 anni. Pertanto, è opportuno prevenire l'invecchiamento sin dai primissimi anni della nostra vita.

Definiamo "elastosi solare" una serie di manifestazioni cliniche che si verificano in seguito ai danni biologici da eccesso di RUV. Al volto si osserva una cute ispessita e giallastra che si alterna a volte con aree di atrofia cutanea e, insieme alla lentiginosi solare e alle cheratosi attiniche (piccole lesioni rossastre e rugose), rendono la pelle ben identificabile al primo sguardo. Le persone che hanno lavorato molto in campagna o esposte al sole in mare, presentano queste caratteristiche, quando la genetica favorisce il formarsi di tali danni. Soprattutto se la cute è chiara, i capelli biondo-rossastri e gli occhi celesti (fototipo chiaro).

Nelle zone foto esposte delle gambe e degli avambracci la cute è spesso assottigliata e disidratata e mostra micro-segni del danno solare rappresentati da lesioni secche lenticolari (porocheratosi) e zone bianche di atrofia puntiformi e/o lenticolari (ipomelanosi a gocce).

La pelle elastosica è ricca di rughe soprattutto alle guance, alle aree periorculari e alla fronte. Tali rughe sono perpendicolari alla direzione di contrazione dei muscoli e possono essere sia superficiali che profonde.

In corrispondenza del collo è caratteristica l'eritrosi interfollicolare della superficie laterale (di Riedl) e l'elastosi losangica della nuca (cutis romboidalis nucae) (Fig. 2).



Sul piano istologico oltre ad atipie cellulari epidermiche e un'aumentata e anomala distribuzione della melanina, prevale la presenza di grossi blocchi di elastina frammentata, responsabili del colorito giallastro. Nel derma reticolare si può notare una variabile riduzione delle fibre collagene. Proteoglicani e glicosaminoglicani, le strutture molecolari di maggiori dimensioni nel derma, sono aumentati nell'ambito della sostanza fondamentale.

Fig. 2: Cutis romboidalis nucae. Marcata elastosi da esposizione al sole per lavoro

Il danno ossidativo operato dai radicali liberi (ROS) su membrane cellulari, proteine e DNA, è il principale responsabile dei processi d'invecchiamento indotti dalla luce. I ROS sono in grado di modificare il programma genetico dei fibroblasti aumentando l'espressione

del gene dell'elastina (produzione di molecole anomale) e dei geni che codificano la produzione di metalloproteasi con il conseguente effetto di distruzione proteica che queste ultime esplicano.

Le manifestazioni cliniche riflettono l'elastosi localizzata prevalentemente alla parte superficiale del derma derivante dalla degradazione delle fibre elastiche e collagene ad opera delle metalloproteasi. Un ruolo è svolto anche dalla ridotta sintesi di collagene e fibre elastiche ad opera dei fibroblasti.

2) Invecchiamento cutaneo da fumo di sigaretta e assunzione di sostanze tossiche

La cute delle persone che fumano molto ha una sfumatura tendenzialmente bianco-grigiastro. Rughe sono presenti in corrispondenza delle guance e del labbro superiore, più marcate rispetto ai non fumatori.

Il fumo di tabacco è responsabile di fenomeni d'invecchiamento cutaneo a causa di: 1) induzione di radicali liberi e dell'aumento di elastasi sieriche e diminuzione di alfa1-antitripsina, che favorisce la formazione di fibre elastiche anomale; 2) vasocostrizione da tossine contenute nel tabacco che si associa al ridotto apporto di ossigeno determinato dal monossido di carbonio. Ne risulta una complessiva riduzione di nutrienti cutanei; 3) induzione di metalloproteasi cutanee, enzimi che favoriscono la degradazione proteica in primo luogo quella del collagene. Il risultato è la formazione di rughe, l'assottigliamento della pelle e la riduzione della capacità di riparare le ferite. Le ulcere cutanee guariscono molto più lentamente nei fumatori; 4) effetto antiestrogenico, che causa danni soprattutto alla cute nelle donne.

La cosiddetta "*smokers face*" caratterizzata da zampe di gallina, rughe periorcari, riduzione della pienezza delle guance, solchi perpendicolari del labbro superiore, lassità delle aree inferiori del volto, alterazioni del colorito, offre un'idea delle modificazioni strutturali e visive che subisce la cute del fumatore/tric. Il recente studio su gemelli identici di cui uno soltanto fumatore ha confermato la netta differenza nelle modalità d'invecchiamento della cute, che è molto più precoce e severa nei fumatori.

Noi dermatologi riceviamo spesso le richieste di attenuazione di questi segni da parte dei pazienti e conosciamo le difficoltà che qualsiasi intervento pone in termini di risultato, se non c'è di pari passo l'interruzione dell'abitudine al tabacco.

Altri fattori esterni responsabili in varia misura di danni cutanei e invecchiamento sono alcool, droghe e alcune sostanze tossiche (es. metalli pesanti). Spesso i danni più severi si realizzano per un effetto sommatorio definito in inglese "double-hit effect".

3) Invecchiamento cutaneo e chemioterapia

Uno dei fattori meno considerati e direi quasi dato per scontato, è l'invecchiamento cutaneo che deriva dalla chemioterapia antitumorale. Molti chemioterapici agiscono a livello cutaneo riducendo l'attività di ricambio delle cellule (cheratinociti e fibroblasti) e

sulla produzione di sebo che appare diminuita. Conseguenze cliniche sono l'ispessimento della pelle, l'aumento della secchezza, l'accumulo di pigmento melanico e quindi una colorazione complessiva più scura (Fabbrocini, *A fior di pelle*). Gli annessi si riducono di numero e i follicoli piliferi si trasformano in follicoli terminali .

Alcuni farmaci chemioterapici causano danni diretti del DNA o attraverso l'induzione di danni ossidativi mediati da ROS. I normali sistemi antiossidanti presenti nell'organismo sono meno attivi in corso di chemioterapia.

In una inchiesta effettuata dall'Associazione Donne Dermatologhe Italia nelle donne in chemioterapia, il 53.4% riferiva secchezza cutanea, il 28.2% macchie ipercromiche di nuova formazione, il 18.4% aumento della sensibilità della cute.

L'accelerazione dei processi d'invecchiamento cutaneo legati alla chemioterapia può essere contrastata efficacemente con l'uso di specifici prodotti locali idratanti e antiossidanti per via generale.

4) Invecchiamento cutaneo e inquinamento ambientale

In un recente studio epidemiologico condotto in Europa è stata evidenziata una diretta relazione tra inquinamento dell'aria causato da traffico urbano e polveri fini e segni d'invecchiamento cutaneo, in particolare macchie pigmentarie e rughe. I meccanismi molecolari dei danni che l'inquinamento può causare sulla cute sono ancora poco noti ma gli studi sulle nanoparticelle hanno aperto nuovi orizzonti su questa nuova modalità di invecchiamento estrinseco cutaneo.

5) Invecchiamento cutaneo e stress

Stress è un termine molto usato per indicare una condizione di particolare impegno psico-fisico nella quale attiviamo una serie di meccanismi fisiologici di risposta, che risultano deleteri quando, per motivi psicologici o di altra natura, tendono a divenire ripetitivi o cronici.

Gli effetti principali che possiamo riscontrare si manifestano con un aumento della frequenza cardiaca, della pressione, una facile irritabilità e con disturbi fisici molto aspecifici e diffusi come gastriti, coliti, parestesie e soprattutto difficoltà nel riposo notturno. A questo è stata attribuita di recente, la principale responsabilità delle modificazioni cutanee che fanno apparire più vecchi: tratti somatici tesi e appesantiti, colorito spento, comparsa di macchie e rughe cutanee.

Gli ormoni che l'organismo rilascia nelle reazioni di allarme e i processi conseguenti di "stress ossidativo cellulare" che si protraggono nel tempo, potrebbero spiegare in parte gli eventi biologici che accelerano l'invecchiamento cutaneo.

6) Dermatoporosi: mito o realtà

Negli anni recenti, si è gradualmente definito un nuovo aspetto dell'invecchiamento cutaneo, che considera in primo luogo gli aspetti morfologici e funzionali del nostro organo più grande. Infatti, il termine di dermatoporosi (Saurat e Kaya, 2007) è stato proposto per indicare la progressiva riduzione della capacità di funzione mecano-protettiva della pelle, assimilando il processo a quello più noto e studiato della osteoporosi. In termini sintetici, la cute invecchiando perde la "compattezza" della propria struttura e acquista una fragilità progressivamente crescente. Tale fenomeno si traduce in alterazioni cliniche e rischi di patologia che sono soprattutto a carico dell'anziano (lacerazioni, emorragie, ulcere cutanee) (Fig. 3).

In termini di spesa sanitaria, seppur solo una parte della popolazione vada incontro a tale processo, il rischio di ospedalizzazioni ripetute e di impiego di risorse importanti per ottenere la guarigione appare elevatissimo.

L'impalcatura sulla quale si fonda la solidità della cute è costituita dalla matrice extracellulare nella quale sono immerse le cellule del derma (fibroblasti etc.) e dalle sue principali componenti molecolari: acido ialuronico, collagene ed elastina.



Fig. 3: Porpora senile con distrofia cutanea e pseudocicatrici

La riduzione quantitativa di tali strutture modifica sensibilmente la capacità della cute di rispondere a micro e macro-traumi. Rallenta, inoltre, la potenzialità di riparare le ferite e le ulcere vascolari e induce un impoverimento della compattezza strutturale capace di scongiurare la rottura posttraumatica e il conseguente sanguinamento dei vasi della cute.

7) Meccanismi responsabili della dermatoporosi (fragilità cutanea)

La cute è dotata di spiccate proprietà visco-elastiche.

La viscosità consente di attenuare gli insulti causati da forze lineari e dipende dalla diffusione di molecole e atomi all'interno di materiale amorfo. L'elasticità permette di riacquistare istantaneamente lo stato iniziale dopo uno stiramento forzato.

Il derma è composto da una struttura tridimensionale di collagene e fibre elastiche. La matrice extracellulare dermica contiene 2 molecole principali di glicosaminoglicani:

dermatansolfato (DS) e ac. ialuronico (AI). Il DS è strettamente legato alle fibre collagene e l'AI tende ad occupare lo spazio tra le fibre.

Collagene e fibre elastiche costituiscono la parte elastica, l'AI forma il compartimento viscoso della cute. È stato dimostrato che l'AI riduce il danno da frizione che subiscono le fibre collagene. La risposta meccanica della cute a forze da carico potenzialmente dannose, si fonda sia sulla viscosità che permette di dissipare energia, sia sulla elasticità che, al contrario, consente di accumulare energia. Lo scivolamento delle fibre collagene attraverso le molecole della MEC e la componente viscosa, spiega la dissipazione mentre l'allungamento della regione flessibile della triplice elica delle fibre collagene rende ragione dell'accumulo di energia. La forza tensile della cute dipende dall'integrità del collagene. Quando la cute è sottoposta ad una forza da carico, questa è direttamente trasferita alle fibre collagene che possono andare incontro a frattura così come avviene per l'osso.

La risposta della cute a carichi di energia (traumi, frizioni etc.) è molto individuale e dipende dalla composizione della MEC, dal contenuto di elastina e dalla forza strutturale delle fibre collagene. La progressiva riduzione di AI della MEC, diminuisce le proprietà visco-elastiche della cute e giustifica le "fratture del derma e dei vasi cutanei" in seguito a traumi di minore entità nell'anziano.

Il recente studio di Kaya e coll. evidenzia che l'irradiazione da raggi ultravioletti A (UVA) e raggi ultravioletti B (UVB) riduce sensibilmente il contenuto di acido ialuronico nel derma e l'espressione del suo recettore CD44 nell'epidermide di topi privi di peli. Tale dato introduce al meccanismo di "danno dermatoporotico" mediato dal CD44.

L'acido ialuronico è sintetizzato dai fibroblasti dermici e dai cheratinociti epidermici. In virtù di residui di cariche elettriche negative, è in grado di attirare numerose molecole di acqua che contribuiscono a mantenere una elevata idratazione e visco-elasticità della cute. Molte delle attività biologiche dell'AI sono mediate dal suo recettore cellulare di superficie, CD44. Si tratta di una proteina transmembrana che è stata dimostrata nel topo avere un ruolo nella regolazione della proliferazione dei cheratinociti in risposta a stimoli extracellulari e nel mantenimento della omeostasi locale dell'AI. In studi animali è stato dimostrato che la soppressione selettiva del CD44 nei cheratinociti dei topi induce atrofia dell'epidermide. Tali cheratinociti, portatori di un difetto di espressione di CD44, mostrano una difettosa capacità proliferativa in risposta a diversi stimoli in vivo e in vitro. Pertanto l'AI assume sempre più un ruolo centrale nel processo di riparazione e ricostituzione sia del derma che dell'epidermide.

8) Dermatoporosi e atrofia cutanea indotta da corticosteroidi e altri farmaci

L'effetto collaterale più noto e spiacevole che deriva dall'uso prolungato di corticosteroidi locali o sistemici, è l'atrofia dell'area cutanea interessata dall'applicazione topica o lo stesso fenomeno esteso a diverse regioni cutanee in caso di somministrazione sistemica.

I meccanismi molecolari dell'atrofia cutanea indotta dal cortisone sono stati sintetizzati nel recentissimo lavoro di Barnes e coll. Gli autori hanno osservato una marcata atrofia cutanea e una significativa riduzione di AI, del suo principale recettore cellulare di superficie CD44 e della F-actina nella cute di topi trattati a lungo con clobetasolo propionato (CP). Quest'ultimo è il più potente cortisonico locale in uso. Anche i cheratinociti umani di cute trattata con CP mostrano una ridotta secrezione di AI e una diminuita espressione di CD44 e la depolimerizzazione dei filamenti di actina.

Sulla base di queste evidenze, può essere verosimile l'ipotesi che il CD44 e la ialuronato-sintetasi siano il target biologico dell'azione del CP. La conseguenza del danno molecolare sta nella ridotta produzione di ac ialuronico e nella fragilità / insufficienza cutanea che ne deriva.

Un'altra molecola in grado di causare modificazioni cutanee che predispongono all'invecchiamento è l'idrossiurea. Tale farmaco, usato in ematologia per il controllo a lungo-termini di alcune forme di leucemia e di policitemia, determina secchezza cutanea, distrofia e comparsa di alterazioni di crescita epiteliale (discheratosi e tumori) nelle aree fotoesposte (volto, gambe, avambracci, dorso mani). La conseguenza sul piano clinico può essere, nel tempo, la comparsa di ulcere croniche su zone cutanee poco vascolarizzate e con segni di marcata secchezza, desquamazione e noduli tumorali.

Ridurre l'intervento dannoso dei fattori di rischio descritti, è il modo migliore per contrastare le modalità d'invecchiamento cutaneo esaminate.

Le recenti acquisizioni riportate di alcune modalità d'invecchiamento della pelle, lasciano spazio anche alla possibilità di prevenire i danni estetici e funzionali con l'applicazione di prodotti locali specifici e nuove metodiche strumentali.



Fig. 4: Frank Auerbach Ritratto di Lucian Freud

La vecchiaia nell'arte

Disegnare un vecchio è più facile. Il volto di un giovane è sempre più ostico per chi si avvicina o pratica come professionista l'arte del ritratto.

L'immagine di un viso con rughe, tratti marcati e resi più evidenti dalle modificazioni del tempo è più comodo da riprodurre graficamente perché hai dei punti di riferimento sicuri. Su quelle rughe, sui tratti non armonici, sulle sporgenze e gli spigoli tipici dell'età matura, molti pittori hanno costruito nel tempo la loro fama di ritrattisti talentuosi (Fig. 4).

I vecchi ritratti da Leonardo con cruda e cinica verosimiglianza di particolari anatomici e di fisiognomica, sono divenuti emblemi della senescenza e resistono, come immagini affascinanti e mai sbiadite, a correnti pittoriche e nuovi miti. Sono stati e continuano spesso ad essere utilizzati come simboli nei convegni di medicina.

Subito prima di lui Albrecht Dürer, raffinato artista pittore ed incisore, aveva realizzato alcune opere di grande forza, che suscitano tuttora emozione, per tecnica e aspetti psicologici (Fig. 5).



Fig. 5: Albrecht Dürer Una fanciulla e una vecchia 1502

Nella storia della pittura alcuni artisti hanno descritto le varie età della vita con singole opere o con ritratti (in genere autoritratti) prodotti nel tempo. Ricordiamo Giorgione con *Le tre età dell'uomo* databile intorno al 1500-1, custodito (e da visitare) alla Galleria Palatina di Palazzo Pitti a Firenze. Nota anche come Lezione di canto, raffigura probabilmente lo stesso personaggio nel corso degli anni e non si tratta di una vera lezione musicale bensì di una metafora della armonia dell'esistenza umana.

Tiziano dipinge *L'allegoria del tempo governato dalla prudenza* intorno al 1512 che è conservato nella National Gallery of Scotland di Edimburgo, ma una copia è visibile alla Galleria Doria Pamphili a Roma. Ritrae se stesso e suoi famigliari (figlio e nipote) che hanno lavorato nella sua bottega evocando pertanto continuità nel lavoro e nell'esistenza.

Nel Rinascimento, ma ancor più nell'epoca barocca, viene rappresentata la contrapposizione tra gioventù e vecchiaia come anticamera della fine dell'esistenza, spesso con la finalità di esorcizzare la morte. Nelle opere fanno corredo oggetti (clessidre) e simboli (fiori appassiti, teschi) che testimoniano il "memento mori". Hans Baldung produce diversi esempi di questo soggetto, tra cui un interessante "*Le 7 età della donna*".

Rembrandt fa 3 autoritratti, fedele rappresentazione delle modificazioni del suo aspetto nel corso degli anni. Sono testimonianza di una straordinaria tecnica pittorica ma anche di un coraggioso desiderio di porre sotto gli occhi di chi osserva i propri cambiamenti e le modifiche della propria fisiognomica descritte in maniera cruda ed essenziale.

Anche Van Gogh è affascinato dal tema e da Honorè Daumier riprende *I bevitori e le 4 età dell'uomo*, olio su tela del 1890, in cui Vincent fa un lavoro di integrazione tra passato e modernità, ponendo sullo sfondo, ai due lati, ciminiere industriali ed alberi in fiore, evocando in questo modo la campagna e la modernità della città, nel pieno della Rivoluzione Industriale (Fig. 6).



Fig. 6. Van Gogh Le quattro età dell'uomo 1890

Egon Schiele del 1911 dipinge *Prozession* opera venduta di recente per diversi milioni di euro. Raffigura tre donne in differenti età della vita (una ragazzina, una vecchia e un teschio): dipinta quando l'artista aveva 21 anni, è considerata una metafora della paura, della morte e della caducità delle cose.

Una riflessione di Picasso sulla propria vita, dall'inconsapevole giocosità dell'infanzia (il fanciullo che suona un flauto) all'impegno nel lavoro proprio della maturità (l'uomo barbuto che tiene la maschera di un fauno) fino all'abbandono della vecchiaia (l'uomo sdraiato a terra) è *Le tre età dell'uomo* del 1942. Il quadro è ambientato infatti in uno studio d'artista.

L'opera che più sottolinea le modificazioni causate dalla senescenza cutanea nel corso degli anni è *Le tre età della vita* di Eduard Klimt. È forse anche la più nota sul tema, e quella che lascia intravedere quelle alterazioni della compattezza cutanea dovute al tempo che abbiamo descritto e che la rendono sottile e trasparente come carta velina. Le vene che traspaiono su avambracci dorso delle mani e altre aree cutanee della donna anziana, trasmettono una sensazione di perdita di integrità e forza fisica finalizzata alla procreazione, ormai esaurita quasi con senso di colpa (Fig. 7).



Fig. 7: Gustav Klimt - Le tre età della donna 1905

All'inizio del '900 Otto Dix pone in contrasto la bellezza e l'esuberanza di una giovane donna la decadenza del corpo nella vecchiaia e rimanda al concetto medico del "carpe diem" (Fig. 8).



Fig. 8: Otto Dix Vanitas Gioventù e vecchiaia 1932

M. Papi – "La pelle che invecchia attraverso la pittura: chronoaging, photoaging e dermatoporosi"

Tra gli artisti moderni che hanno prodotto opere che stimolano rimandi e analogie con l'invecchiamento della cute voglio ricordare, Alberto Giacometti e Lucian Freud. Nelle loro opere e ritratti rimango sempre affascinato a osservare quella pelle descritta con tecniche diverse che però raggiunge un obiettivo comune finale che è quello di descrivere la verità di una cute che invecchia. A me sembra che esista un senso drammatico della realtà che unisce per esempio la testa di uomo di Giacometti e l'autoritratto di Freud.

Freud sceglie soggetti e modelli autobiografici e la sensibilità e il coinvolgimento psicologico con le persone sono elementi essenziali del ritratto al punto da costringerli a interminabili sedute di lavoro. Le distorte espressioni facciali, le pose inusuali o i segni evidenti di disagio derivano da questa modalità di immedesimarsi tipica dell'artista. Freud ama la pelle ed è interessato alle persone che preferisce ritrarre nude come espressione massima della verità della carne e della propria esistenza.

Con sguardo duro e impietoso ne coglie ogni piega corporea, ogni imperfezione. I suoi ritratti enfatizzano le rughe del viso, i segni della vecchiezza e i difetti della pelle.

Anche Giacometti semplifica e focalizza la sua attenzione sull'uomo, arrivando fino all'estremo della struttura del corpo umano trasformato in essenza scheletrica ricoperta dalla pelle. L'artista descrive esseri umani soli, come spesso i vecchi, smarriti e fragili, **che vivono il dramma di un'esistenza costantemente precaria**. Le opere di Giacometti ci offrono forse una delle più alte espressioni liriche della sintesi che il volto umano può raggiungere, dipinto o scolpito per sottrazioni fino a raggiungere gli elementi essenziali di quel carattere visto nella assoluta privazione di altri elementi del mondo esterno. Realizza così un "nucleo di esistenza irriducibile" (Pietro Bellasi).

Tra i contemporanei abbiamo già visto che la Orlan (pseudonimo di Mireille Suzanne Francette Porte) fa della cute, del corpo e dell'aspetto, il nucleo centrale della sua esperienza artistica, usando la chirurgia per trasformarsi e rifigurarsi, realizzando un costante allestimento/performance. L'artista interviene sulla sua pelle, come se fosse materia plasmabile e attraverso ripetuti interventi chirurgici plastici (performances filmate) trasforma il proprio aspetto come se rinascesse ogni volta. Il viso della Orlan cambia identità e si trasforma in quello di modelli preordinati o in icone della storia dell'arte come Venere e la Gioconda.

Infine, a Villa Panza di Biumo presso Varese ho avuto occasione di ammirare le opere in feltro di Robert Morris. Sono costituite da pesanti drappaggi in cui la forza di gravità interagendo con l'elasticità del materiale ne provoca delle modificazioni. L'osservatore sente il peso del proprio corpo e ne apprezza la mutevolezza (soprattutto della superficie) legata allo scorrere del tempo.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Barnes L, Ino F, Jaunin F, Saurat JH, Kaya G. Inhibition of putative hyalurosomal platform in keratinocytes as a mechanism for corticosteroid-induced epidermal atrophy. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1017-26.

- Beylot C. Vieillissement cutané. Aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135: 157-61.
- Burke KE. Photoaging: the role of oxidative stress. *G It Dermatol Venereol* 2010; 145: 445-59.
- Caroli F. Storia della fisiognomica. Arte e psicologia da Leonardo a Freud. Milano: Electa, 2012.
- Dall'Oglio F. et al. La cute che invecchia attraverso la pittura. In: Papi M, Didona B. *DermART: la dermatologia tra scienza e arte*. Milano: Mazzotta, 2012.
- De Pace B, Losi A, Simonazzi S, Pellacani G, Longo C. Modificazioni di tipo morfologico e funzionale nel photoaging. http://hitechdermo.it/assets/05_HTD_04.pdf.
- Di Renzo GC, Lisi P. Le tre età della donna: aspetti ginecologici e dermatologici di comune riscontro. Cento: Editeam, 2007.
- Dunn JH, Koo J. Psychological stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies. *Dermatol Online J* 2013; 19: 18561.
- Eco U. Storia della bellezza. Milano: Bompiani, 2004.
- Fabbrocini G. *A fior di pelle* 2013.
- Gambichler T, Bader A, Vojvodic M, Avermaete A, Schenk M, Altmeyer P, et al. Plasma levels of opioid peptides after sunbed exposures. *Br J Dermatol* 2002; 147:1207-11.
- Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. *Dermatology* 2007, 215: 284-94.
- Kaya G, Jacobs F, Prins C, Viero D, Kaya A, Saurat JH. Deep dissecting hematoma: An emerging severe complication of dermatoporosis. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1303-8.
- Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 873-84.
- Longo C, Casari A, Beretti F, Cesinaro AM, Pellacani G. Skin aging. In vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: e73-82.
- Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Mechanical properties of human skin in vivo: a comparative evaluation in 300 men and women. *Skin Res Technol* 2014; 20: 127-35.
- Onians J. *Neuroarthistory. From Aristotle and Pliny to Baxandall and Zeki*. New Haven; London: Yale University Press, 2007.
- Lumer L, Zeki S. *La bella e la bestia: arte e neuroscienze*. Bari: Laterza, 2011.
- Mengeaud V, Dautezac-Vieu C, Josse G, Vellas B, Schmitt AM. Prevalence of dermatoporosis in elderly French hospital in-patients: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2012; 166: 442-3.
- Morita A, Torii K, Maeda A, Yamaguchi Y. Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2009; 14: 53-5.

Okada HC, Alleyne B, Varghai K, Kinder K, Guyuron B. Facial changes caused by smoking: a Comparison between smoking and non-smoking identical twins. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 132: 1085-92.

Papi M, Ruga MG, Fiscarelli E, Didona B. Valutazione del colore cutaneo come guida alla diagnosi dermatologica. In Micali G, et al. *Le basi della dermatologia: anatomia, fisiologia, lesioni elementari, indagini diagnostiche, correlazioni clinico-patologiche, note di terapia, comuni affezioni dermatologiche.* Milano: Springer, 2011

Papi M, Didona B. *Dermart: la dermatologia tra scienza e arte.* Milano: Mazzotta, 2012.

Papi M, Didona B, DePità O, et al. Multiple skin tumours on light-exposed areas during long-term treatment with hydroxyurea. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 485-6.

Pistoletto M. *Il terzo paradiso.* Venezia: Marsilio, 2010.

Sgonc R, Gruber J. Age-related aspects of cutaneous wound healing: a mini-review. *Gerontology* 2013; 59: 159-64.

Subrizi C. *Azioni che cambiano il mondo.* Milano: Postmedia, 2014.

Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol* 2013; 5: 264-70.

Trifirò C, Barone M, Fiorentino D, Barbaro L. Menopausa and aging. *Esper. Dermatol.* 2013; 15: 47-50.

Vettese A. *Capire l'arte contemporanea: breve storia dal 1945.* Torino: Allemandi, 2012.

Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2719-26.

Zeki S. *La visione dall'interno: arte e cervello.* Torino: Bollati Boringhieri, 2007.

Zoubolis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostic of skin aging. *Clin Dermatol.* 2011; 29: 3-14.

Dott. Massimo Papi, Responsabile Naz ADOI Gruppo di studio Ulcere e Dermatologia vascolare, Coordinatore Dermatologia LILT, Roma

Per la corrispondenza: ma.papi57@gmail.com

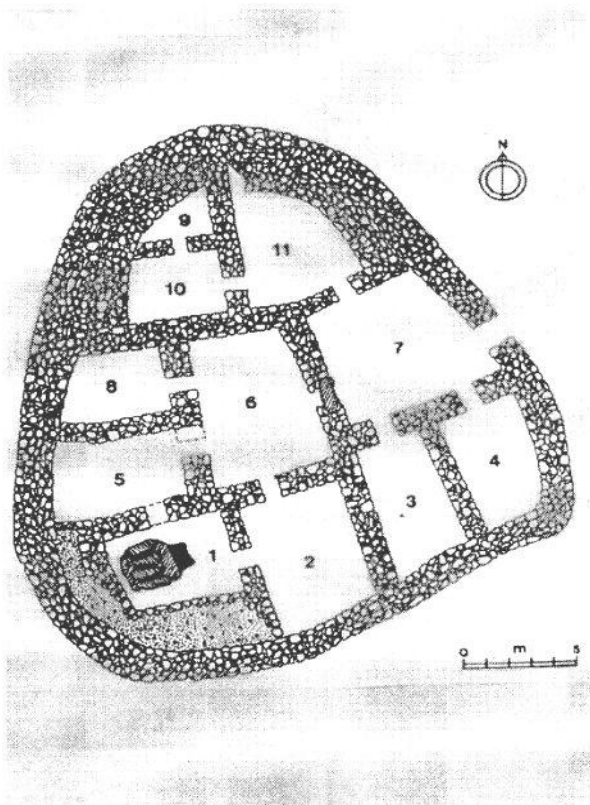
Il monumento funebre di Tin Hinan, storica regina dei Tuareg, presso le montagne dell'Hoggar

V. Beltrami

Il monumento del quale si parla è localizzato su una collinetta di circa 40 metri alla confluenza fra gli *oued* Tafirt ed Abalessa, all'angolo sud-sud-ovest della regione della Koudia, nel Sahara Algerino e più precisamente nel territorio dei Kel Hoggar. L'altezza della vallata è di circa 800 metri sul livello del mare, la distanza da Tamanrasset di circa 80 chilometri.

Secondo antica tradizione dei Kel Rhela – tribù nobile della confederazione dell'Hoggar – la collina ospitava sulla sommità la tomba della Fondatrice di tutta la stirpe dei Tuareg, di nome Tin Hinan – ossia “Quella (la padrona) delle tende” – giunta nella regione del Marocco o dal Tafilalet accompagnata da una servente di nome Takamat. Dalla Fondatrice sarebbero discese tutte le tribù nobili delle cinque Confederazioni originarie, dalla servente le tribù vassalle. Lo storico Ibn Khaldoun nella sua “Storia dei Berberi” cita peraltro una principessa migrata nel deserto del sud, che chiama Tiski la Zoppa.

Primi rilievi parziali nella regione risultano effettuati da De Calassanti-Motylnski, Chudeau e Gautier fra il 1907 ed il 1915. Un vero scavo venne eseguito nel 1926 da De Prorok e Reygasse nel 1926: venne fortunatamente scoperta la camera sepolcrale, con lo scheletro e l'arredo. Gli scavi ripresi più accuratamente da Reygasse e Gautier nel 1933 permisero la ricognizione di tutte le 11 camere. Seguì un ampio recupero dei materiali -anche di quelli asportati dal De Prorok – e la loro consegna al Museo del Bardo ad Algeri, dove sono conservati tuttora.



Lo scheletro era quello di un soggetto di sesso femminile, di etnia mediterranea, sui 40-50 anni, altezza 1m.75, con patologia lombosacrale, bacino ristretto e probabile zoppia obbligata. Il ricco corredo personale e gli oggetti rinvenuti nella camera sepolcrale comprendevano bracciali d'oro e d'argento, perle di antimONIO, vari altri monili, scodelle in legno, un idolo femminile neolitico, dei frammenti di cuoio, tessuto e stuoie, un pendente quadrangolare d'oro di Leptis Magna (del III secolo a.D.), l'impronta di una moneta di Costantino (308-324 a.D.) e dei frammenti di legno del letto, databili al radiocarbonio al 1.480 b.p.: cioè fra il 340 ed il 600 a.D.

Negli altri ambienti si rinvenne inoltre - una lampada romana riferibile ad una manifattura del III secolo. Si osservò che con molta probabilità la costruzione aveva una copertura a tettoia in legno.

I problemi che si pongono riguardano: 1) la finalità reale del monumento, 2) l'identità dei costruttori, 3) la datazione della costruzione e quella del seppellimento, 4) l'identità del personaggio sepolto e i suoi eventuali rapporti con i Tuareg Kel Hoggar.

La finalità. L'ipotesi che si trattasse di una stazione o residenza fortificata (poco probabilmente romana o bizantina, forse di un capo locale) va esclusa per la mancanza assoluta di resti di ceramica. L'ipotesi di un sepolcreto trova un elemento nel piccolo corridoio che passa fra la camera sepolcrale ed il muro esterno, che ricorda moduli funerari libico-berneri.

I costruttori. Il tipo della costruzione - unica del genere nel sud desertico - fa pensare ad una presenza romana o bizantina o piuttosto ad un apprendimento da parte di costruttori locali ma in ambiente costiero.

Le datazioni. La moneta di Costantino, la lanterna, il pendente quadrangolare di Leptis, i dati del radiocarbonio restringono il periodo al III - IV secolo dell'era volgare.

Il personaggio. Impossibili risultano sia l'appartenenza alla religione musulmana, sia le gravidanze: quindi la correlazione per discendenza con la "chefferie" Kel Hoggar. Riguardo alla quale si ricorderà:

- a) che il primo Amenokhal riconosciuto fu Salah, dei Kel Rhela dei Kel Hoggar, che risulta vivente nel 1750
- b) che il potere fu poi preso da suo figlio el Kehir, poi da suo nipote Sidi
- c) che Sidi ebbe in moglie - secondo la tradizione - una Tin Hinan (ed una sola omonima era vivente comunque nel 1611 a.D., come dimostra un documento rinvenuto a In Salah da M.Gast) La moglie di Sidi, alla fine del XVIII secolo, sarebbe stata nipote di Tin Hinan, la sepolta di Abalessa. **Ma l'intervallo di tempo trascorso fra i due personaggi sarebbe di almeno quattordici secoli.**
- d) che viene a mancare comunque il concetto di matrilinearità della stirpe - caro ai Tuareg - mentre la "principessa" sepolta era comunque esclusa dalla maternità per la nota deformazione del bacino.

In conclusione si può ritenere che una notevole berbera di alto lignaggio, ovviamente non musulmana, con difetto di deambulazione e deformazione del bacino e

proveniente dal nord-Africa, venne sepolta con tutti gli onori ad Abalessa fra II e IV secolo dell'era volgare. Una tradizione tardiva le attribuì il ruolo di madre fondatrice delle stirpi Tuareg, giustificando la preminenza di alcuni Kel fra queste: ed identificandone la discendenza anche in un personaggio omonimo, registrato ad In Salah nel 1.611.

Prof. Vanni Beltrami, Emerito Università "Sapienza", Roma. Già Consigliere Istituto Italiano per l'Africa e l'Oriente (IsIAO)

Per la corrispondenza: vanni.beltrami@fastwebnet.it

Negli usi e costumi del nomadismo un possibile D.N.A. criminogeno

C. Bevilacqua

Parlare degli usi e costumi dei nomadi e di un possibile D.N.A. criminogeno ad essi connesso potrebbe turbare la cenestesi di chi si impegna a diffondere il principio evangelico dell'amare come se stesso il prossimo suo, qualunque esso sia e comunque esso agisca, anche se per fini criminali.

Spero di no, data l'assoluta mancanza di finalità denigratorie nella tradizione.

Ma veniamo al termine generale, cioè al nomadismo, che è un neologismo derivante dalla parola greca antica, nomaàs, che indica chi pascola o erra per i prati per alimentare i propri animali.

I popoli indoeuropei che vivono in Europa, cioè quelli di ascendenza greca, latina, teutonica e slava, non praticano il nomadismo, che, comunque, non ha nulla a che vedere con la transumanza, che è lo spostamento stagionale di mandrie o di greggi verso le terre alte (alpeggio).

* * * * *

In Europa il nomadismo viene praticato solo da un popolo indicato come rom, originario dell'Indostan, regione nord-occidentale dell'India, dalla quale si è spostato verso Occidente tra il V e il VI secolo, epoca nella quale è stato connotato, anche se pare sia esistito già nei primi secoli d. Cr.

Questo popolo assomma nel mondo a circa quattordici milioni di unità.

Esso, attraverso la Persia, nell'VIII secolo sarebbe giunto nell'Impero Bizantino e da lì, tra il X e XIV secolo si sarebbe spinto, in parte, verso l'Egitto, l'Africa settentrionale e la Spagna, in parte, verso l'Europa.

Ma quali i motivi del nomadismo? Se ne potrebbero indicare due.

Il primo, un fatto culturale atavico, che si trasmette da generazione in generazione, facendo così parte della tradizione del popolo nomade.

Il secondo, un congenito modo d'essere psicologico dei componenti di quel popolo che non sono in grado di accettare una residenza stanziale.

Ovviamente, la non accettazione di una residenza stanziale porta i nomadi, per vivere, ad esercitare attività lavorative che si possono esplicare anche senza risiedere stabilmente in un posto, ma solo sostando in esso per periodi più o meno brevi.

* * * * *

I lavori che questo popolo e soprattutto i maschi erano in grado di fare, e forse lo sono ancora, in modo ottimale, erano quelli di calderaio, ramaio, stagnaro, maniscalco, mercante di cavalli, intagliatore di utensili in legno, impagliatore, giostraio, lavori, oggi, in gran parte desueti.

Le donne, invece, tendevano a fare le chiromanti, le indovine e a preparare filtri "miracolosi".

Ai componenti femminili di questo popolo va riconosciuta, inoltre, una grande attitudine alla danza. Si pensi a Carmen, la gitana dell'omologa opera di Georges Bizet, ispirata dalla novella di Prosper Mèrinèed.

Ai componenti maschili, invece, va riconosciuta una grande attitudine alla musica, ed infatti ci sono valenti suonatori di violino e zimbalon, mentre celebri sono le orchestre zigane.

Oggi, essendo scomparsi i loro abituali lavori, vari componenti maschili di questo popolo sono portati a fare lavori di ripiego, quali giostrai, e talvolta a commettere qualche atto criminale, quale la ricettazione di refurtiva, il furto (specie di rame per l'antico mestiere di ramai) e lo spaccio di droga, fino a rapine e sequestro di persona, mentre molte componenti femminili si dedicano all'accattonaggio, al furto domestico e, in qualche caso, al rapimento di bambini.

Ed infatti, non è sempre facile spiegare come alcuni di loro riescano a possedere, se non con azioni illecite, autovetture di grossa cilindrata o pregevoli camper, ottimamente attrezzati.

E qui potrebbe entrare in gioco il loro D.N.A.

* * * * *

Diciamo subito che il D.N.A. è un acronimo, cioè è una sigla che sta ad indicare il Desoxyribo Nucleic Acid, cioè l'acido desossiribonucleico.

Il D.N.A. è una molecola presente nel nucleo cellulare e risulta di nucleotidi, che sono esteri fosforici.

Dal D.N.A. sono costituiti i geni, i quali sono collocati nei 44 cromosomi della specie umana. I geni, che sono l'unità funzionale dell'informazione genetica, controllano, infatti, tutti i caratteri umani, e li trasmettono per via ereditaria. Questi caratteri possono essere dominanti, per cui compaiono nel prodotto del concepimento, o recessivi, per cui, pur trasmettendosi, non compaiono in esso. I caratteri recessivi, se presenti in entrambi i genitori diventano dominanti, comparando nel prodotto di concepimento.

Questo spiegherebbe perché popoli di una determinata etnia presentino caratteri simili, probabilmente per la frequenza di matrimoni intraetnici.

Un esempio potrebbe essere quello dell'attitudine alla musica e alla danza di molti rom, come si è detto, la predisposizione alla musica jazz e allo sport dei popoli africani, la capacità commerciale di alcuni popoli semiti, la religiosità di alcuni popoli slavi, ecc.

* * * * *

Ritornando a parlare dei rom, che sono nomadi, ribadiamo, come anticipato, essi sono originari dell'Indostan e sono presenti, da più di mille anni, in Europa, specie in Romania, Ungheria, Boemia, Polonia, nei Paesi dell'ex Jugoslavia, in Italia e in Spagna.

Essi si indicano con il nome "Rom" o "Manush", che vuol dire "vero uomo" per distinguersi dai "gayò", con il quale vengono indicati tutti gli altri uomini presenti sulla Terra, ma che vivono stanziale e sono schiavi del lavoro organizzato.

I rom vengono indicati senza offesa alcuna, ovviamente, con il nome che a loro viene dato nei Paesi nei quali transitano, quale "zigene" in Germania, "czigàny" in Ungheria, "bohémiens" in Francia, "gypsies" in Inghilterra e "gitanos" in Spagna.

In Italia sono indicati con il nome di "zingari", probabilmente perché, durante la permanenza nei territori dell'Impero Bizantino, crearono in Tracia, nell'VIII secolo, una setta manichea ed una colonia denominata Athingan e da questa presero il nome di atzingani, dal che il nome "zingari".

I rom, che sono in maggioranza nomadi, si distinguono in "sinti", cioè ricchi, e in "scaramucciai", che sono quelli poveri, perché non possiedono un mezzo di trasporto.

La pratica religiosa dei rom rivela la provenienza pagana, anche se risente della religione dei Paesi attraversati, che spesso assumono per utilità.

Nel Medioevo, ad esempio, godettero addirittura di protezione papale perché dicevano di andare pellegrini in Terra Santa per pregare per i loro protettori.

In seguito essi furono perseguitati, specie dall'Inquisizione, sorta nel XII secolo per punire gli eretici. Essa, nel XIII secolo, fu affidata dopo la morte di San Domenico (1221) da papa Gregorio IX ai domenicani.

Dopo qualche secolo di relativa accettazione dei rom, durante il XV – XVII secolo la persecuzione da parte dell'Inquisizione si acuì, per arrivare a quella nazista della prima metà del Novecento.

I rom vivono in tribù, le quali sono guidate, per elezione, da un capo, che è il loro rappresentante legale e giudice. La tribù è divisa in tanti piccoli gruppi, nei quali la famiglia ha una organizzazione di tipo matriarcale.

Sui loro usi e costumi vigila, infatti, una donna rom, che è per lo più la donna più anziana della tribù ed è esperta della vita nomade.

La lingua dei rom è di ceppo neoario vicino al Sindhi, che si parla nell'India settentrionale, ma si diversifica in vari dialetti che si riconducono a fonemi armeni, microasiatici o europei.

La tradizione riferisce che i loro antenati erano spesso coinvolti in ldroneggi e rapine, il che farebbe sospettare che in molti di loro ci fosse un D.N.A. per così dire criminogeno.

* * * * *

A tutela del loro diritto di conservare gli atavici usi e costumi, tra i quali il nomadismo, nel 1971 è stata fondata a Torino l'Associazione Italiana degli Zingari, A.I.Z.O., federata con la Romani Union (Associazione Mondiale degli Zingari), che è riconosciuta dall'O.N.U..

Fermo restando che la cultura e le tradizioni di un popolo vanno rispettate, tuttavia ci sono usi e costumi che in un mondo civile non possono venir mantenuti, vedi la deturpazione vaginale praticata alle fanciulle presso alcuni popoli africani, il cannibalismo di alcune tribù della Polinesia e della Nuova Guinea, il nomadismo del popolo rom, ecc.

Nel Mondo Civile, a partire dall'Europa, il nomadismo va gradualmente eliminato con il costante richiamo alla corretta vita sociale, e ciò per quattro motivi:

- ordine pubblico
- politica fiscale
- igiene e medicina preventiva
- educazione scolastica.

E' indispensabile che una società civile sia ordinata, che abbia, cioè, opportune istituzioni, da essa scelte, e precise leggi che essa si è data, affinché il suo vivere sociale sia regolare, nel rispetto dei giusti doveri e nel godimento degli equi diritti, eguali, gli uni e gli altri, per tutti i membri della società.

Il nomade non ha gli stessi doveri dei componenti della società civile, essendo i suoi per lo più tribali, pur pretendendo egli, nel contempo, i medesimi diritti del vivere civile.

L'ordine pubblico comporta anche l'applicazione di una equa e saggia politica fiscale, talché l'amministrazione della *res publica* sia attenta, lungimirante ed onesta e dia il meglio di se stessa nell'amministrare, pretendendo il giusto da chi amministra. Essa, pertanto, dovrà basarsi anche per i nomadi su elementi obiettivi, relativi alla concreta resa economica della dichiarata attività produttiva del singolo componente della comunità.

Il nomadismo, invece, non prevede, né la cerca, una regolamentazione della produttività da esso posta in essere, cioè della prestazione d'opera dei suoi esercenti, essendo, così si asserisce, saltuaria. L'asserita saltuarietà della prestazione d'opera e la conseguente scarsa resa economica non riuscirebbero, però, a spiegare il normale sostentamento dei nomadi e il loro possesso di mezzi spesso costosi di locomozione e sosta temporanea.

Un tanto farebbe sospettare che i nomadi, in costante ricerca di un posto adatto ove temporaneamente viverci, siano indotti, da questa aleatorietà e forse anche dalla atavica attitudine, ad esercitare attività che potrebbero sconfinare con atti di una criminalità sia

pure minore, quali borseggi e furti di materiale metallico, fino ad arrivare ad atti criminali più gravi, quali, ad esempio, lo spaccio di droga.

Il nomadismo, poi, non consente alla società civile di essere a pieno tranquilla sul mantenimento del suo stato di salute, convivendo nel medesimo ambiente con i nomadi che non seguono il più spesso le comuni norme igieniche, eliminando i liquami e le immondizie a cielo aperto, né quelle di prevenzione, quali vaccinazioni ed indagini epidemiologiche, ove necessarie. Questo farebbe concludere che nomadismo ed igiene pubblica non possano coesistere.

Infine, tenuto conto che, oltre alle donne, anche i minori dei nomadi sono dediti all'accattonaggio, non frequentando le scuole, o solo di rado e saltuariamente, è indispensabile promuovere la loro scolarizzazione, per far comprendere ad essi che al tempo d'oggi non si può vivere come randagi, anche se in branco.

In una società civile, infatti, l'accattonaggio non è accettabile, anche tenuto conto che il nostro Stato ha adeguate strutture di assistenza ed un volontariato sociale molto esteso e validissimo.

* * * * *

In chiusa si potrebbero avanzare alcune proposte ai nostri governanti.

- In attesa che la cultura nomade gradualmente scompaia per una doverosa acculturazione alla moderna civiltà, vanno eliminati tutti i campi nomadi sorti spontaneamente ed illegalmente su terreni che di certo non sono di loro proprietà.
- Vanno creati dall'Ente Regione, nel territorio di sua pertinenza, uno o più campi nomadi regolari, capaci di ospitare da 100 a 300 persone. In essi però i rom non dovrebbero sostare per più di tre mesi. Solo nel caso che il nomade non riesca, durante la sosta, a trovare una occupazione duratura, la sosta nel campo potrà essere brevemente protratta, in attesa che egli trovi dove andare ad abitare civilmente.
- Il campo andrebbe provvisto, in numero adeguato, di personale ad orario continuo, preposto al controllo della struttura.
- In esso i nomadi che arrivano vanno registrati, identificati e dotati di una scheda personale, che dovrà riportare i dati anagrafici, l'impronta digitale e la fotografia.
- Gli ospiti dovrebbero dichiarare ed attestare il loro reddito, che l'Ente Regione trasmetterebbe ad apposito Ufficio del Ministero delle Finanze.
- Gli oneri fiscali, da imputare ai nomadi, dovrebbero prevedere anche l'assicurazione contro la malattia tramite il Servizio Sanitario Nazionale.
- Nel campo andrebbero approntati opportuni caseggiati prefabbricati, dotati di servizi igienici, cucina e riscaldamento, da destinare a singoli nuclei familiari o parentali.
- Il campo dovrebbe, inoltre, avere un posto di Pronto Soccorso con annessa piccola infermeria.

- Esso, infine, dovrebbe avere un'aula per l'educazione dei minori, ove l'insegnamento fosse di primo livello e multi classe, rilasciando ad essi, alla cessazione della sosta in quel campo, un certificato di frequenza, perché essi possano continuare l'acculturazione scolastica nel nuovo campo di arrivo.

Qualcuno osserverà che pretendere l'acquisizione delle impronte digitali dai rom è una forma di discriminazione, ma non è così.

Oggi, la migrazione massiccia di popoli da un Continente all'altro e ciò per i motivi più vari, impone, per un corretto ordine pubblico, che tutti gli abitanti di un Paese civile, sia perché viventi in esso o perché in esso transitano, devono venir controllati con questo mezzo di identificazione, per sicurezza loro e degli altri.

Prof. Claudio Bevilacqua, Medico del Legale e del Lavoro

Per la corrispondenza: claudiobevilacqua@alice.it

Tucidide e la peste di Atene

G. De Paola

Tucidide ateniese (circa 455-395 a.C.) è grandissimo storico e si può definire storico moderno. Cronologicamente vicino a Erodoto (circa 485-425 a.C.) ne differisce come stile e come forma mentis. Erodoto aveva narrato le guerre persiane ma anche i suoi viaggi nel vicino oriente con una impronta in parte favolistica, incline a riferimenti mitologici.

Tucidide narra la guerra del Peloponneso (431-404 a.C.) che contrappone Sparta ad Atene e termina con la fine del predominio politico, sociale ed economico di Atene sconfitta. Il racconto di Tucidide si attiene rigidamente alla verità storica; è stato scritto probabilmente dopo il 404 e inizia con questa dichiarazione: "... ho ricercato le fonti e le testimonianze degli avvenimenti con cura e imparzialità dando credito a quanto appariva rispondente alla realtà dei fatti."

La trattazione è stata divisa in otto libri dai grammatici alessandrini e abbraccia il periodo dal 431 al 411, poi si interrompe. La guerra inizia nel 431: gli Spartani invadono l'Attica e la devastano; è allora che ad Atene scoppia la pestilenza durante la quale muore di peste Pericle.

Tucidide contrae la malattia ma ne guarisce e successivamente partecipa alla guerra come comandante della flotta ateniese impegnata nel 424 a proteggere le coste della Tracia. Non riesce a impedire l'occupazione spartana di Antipoli e, accusato di tradimento, sfugge la condanna a morte con l'esilio. Potrà tornare ad Atene solo nel 404 alla fine della guerra. Atene era occupata dallo spartano Lisandro che impone il governo dei trenta tiranni.

La pestilenza del 429 è descritta da Tucidide con una precisione si direbbe scientifica della sintomatologia, del decorso, dei caratteri epidemiologici che ci consente di emettere una ipotesi molto valida sulla natura della malattia stessa. Dico sulla natura della malattia perché è certo che non era peste: la peste, cioè la malattia sostenuta dalla *Yersinia pestis* e responsabile di tante epidemie riferite nella storia e nella letteratura (vedi Boccaccio, Manzoni, ...) è malattia dell'Estremo Oriente e compare per la prima volta in Europa nel VI secolo d.C. a Costantinopoli durante il regno di Giustiniano.

Tucidide formula l'ipotesi che il morbo provenisse dall'Africa, avendo colpito l'Egitto e la Libia. La malattia piombò su Atene all'improvviso con una violenza e una diffusione eccezionali. I primi contagiati furono gli abitanti del Pireo a conferma che il contagio veniva dal mare, ma corse voce che gli Spartani avessero avvelenato le cisterne.

Rapidamente il morbo si diffuse e perdurò alcuni anni: (su circa 200.000 tra abitanti e immigrati dalla campagna ne morì circa un terzo). Colpiva senza differenza i forti e i deboli e i medici non ne capivano la causa, si ammalavano e morivano più degli altri perché per il loro lavoro avvicinavano di più i malati.

I primi sintomi erano forte calore alla testa, bruciore agli occhi e alla gola, arrossamento del volto, alito fetido. Poi il male scendeva nel petto con tosse e singhiozzo, poi allo stomaco e intestino con vomito e diarrea. Sulla cute comparivano piccole pustole e ulcere. Queste diventavano confluenti e assumevano carattere emorragico. Il senso di calore era tale da rendere intollerabili gli abiti. La sete intensa induceva a bere continuamente, talvolta fino a gettarsi nei pozzi. Per i primi giorni di malattia i malati si mantenevano forti ma molti morivano dopo 7-9 giorni dall'esordio del male. Se superavano questa fase andavano incontro a debolezza, assumevano un colorito rossastro livido (cianosi?). Spesso morivano in questa fase, ma alcuni non morivano ancora; il male, iniziato dalla testa, si diffondeva agli arti inferiori con ulcere e gangrene. Poteva sopraggiungere uno stato demenziale per cui non riconoscevano più i familiari.

Le strade si riempivano di cadaveri e i cani randagi e gli uccelli che si cibavano dei cadaveri morivano anch'essi. Se qualcuno riusciva guarire non prendeva più la malattia.

Subentrano a questo punto nel racconto tucidideo alcune notazioni psicologiche e sociali: un aspetto terribile della malattia era lo scoraggiamento che induceva i malati ad abbandonarsi alla disperazione. I cittadini non ancora malati rivelavano la loro indole, alcuni industriandosi ad assistere i congiunti malati, altri invece fuggendoli senza più riconoscere alcun vincolo di affetto e di parentela.

I sani e i guariti spesso si davano a stravizi e orge trascurando ogni ritegno morale e il rispetto delle leggi. Venivano offerti sacrifici propiziatori e venivano rivolte suppliche agli dei, ma era evidente che non avevano alcuna efficacia.

Qui possiamo aggiungere che Tucidide riferisce queste notizie per fedeltà storica, ma, pur non facendo professione di ateismo, era evidentemente scettico riguardo a possibili interventi soprannaturali. Né l'autore esprime giudizi morali: da vero storico rileva i fatti con assoluta obiettività.

Sulla eziologia della pestilenza proprio dalla descrizione di Tucidide sono state formulate varie ipotesi che comprendono il morbillo, la febbre tifoide, l'influenza o anche una eventuale infezione oggi scomparsa, ma la più accreditata è che si sia trattato di tifo esantematico (tifo petecchiale) che conosciamo come dovuto alla *Rickettsia Prowazeki*.

La sintomatologia del tifo esantematico può ben corrispondere alle note sintomatologiche espresse da Tucidide. La *Rickettsia Prowazeki* è un agente infettivo obbligatoriamente intracellulare che si presenta visibile al microscopio come un coccobacillo. Ha un ciclo biologico che prevede un artropode vettore (per la R.P. il pediculus vestimenti) e un serbatoio che è stato identificato nello scoiattolo dei boschi, ma può essere anche il topo. Il passaggio all'uomo ai fini del ciclo della R.P. non è necessario ed è occasionale. La puntura del pidocchio non inietta la R.P. ma l'artropode deposita nella sede della puntura feci infette che, attraverso il trattamento, permettono l'ingresso del virus nel derma.

La sintomatologia generale della malattia è probabilmente dovuta a tossine, ma la lesione anatomica fondamentale è vascolare: si tratta di una microvasculite responsabile sia delle lesioni cutanee che di quelle degli organi interni.

La malattia ha una fase di incubazione di 7 giorni, poi esordisce acutamente con febbre, cefalea, brividi. Al quinto giorno compare un esantema cutaneo maculopapuloso, poi maculopetecchiale con macule emorragiche confluenti. Coinvolge nel quadro generale miocardite con ipotensione e cianosi, polmonite, lesioni epatiche e renali, lesioni neurologiche con agitazione, stato confusionale e coma. Se la morte non interviene prima compaiono anche gangrene periferiche dovute all'interessamento vasculitico.

Esula da questo contesto la diagnosi di laboratorio (reazione di Weil Felix, isolamento dell'agente eziologico). A noi interessa la somiglianza del quadro sintomatologico con la descrizione di Tucidide che rileva i caratteri del quadro settico, della polmonite, del collasso cardiaco con cianosi, delle manifestazioni cutanee, di quelle viscerali, di quelle neurologiche. Completa la verosimiglianza dell'ipotesi eziologica la descrizione tucididea di gangrene delle estremità che nel tifo esantematico sono dovute alla vasculite e che nelle altre ipotesi eziologiche sollevate mancano del tutto.

Non resta che ammirare la descrizione di Tucidide; lo storico si è comportato con la precisione di un medico tanto da consentirci oggi, dopo oltre 2400 anni una diagnosi più che attendibile.

Dott.ssa Giovanna De Paola già Primario f.f. presso il reparto di Medicina Cesalpino, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: lancisi@aruba.it

Immigrazione, variegato contesto culturale e conseguente medicina sociale

F. Liguori

Nell'Europa del XVIII secolo avviata all'industrializzazione, al tempo dei conflitti sociali che preannunciavano la Rivoluzione Francese si era già assistito ad un sovvertimento ideologico: al concetto greco della *responsabilità del cittadino* verso le caste sacerdotali e monarchiche andava gradualmente sostituendosi il rivoluzionario principio della *responsabilità dello Stato verso il cittadino*.

Le classi sociali più elevate si sottraggono ai condizionamenti politico-religiosi per aprirsi alle minori. Alfiere la sbuffante locomotiva di Stevenson (1814), all'idealismo romantico si contrappone il *positivismo della rivoluzione industriale* che privilegia il pratico e utile contro il superfluo e l'astratto. E non più *opera di carità* la medicina s'innalza a *dovere e prevenzione*, ciò che condizionerà ogni futuro ordinamento legislativo con governi depositari della *salute pubblica* (e relativi costi) ed una *medicina* volta al sociale: lotta a pandemie e neoplasie, igiene e profilassi, infortunistica, previdenza-assistenza ad anziani e disabili, difesa dell'ambiente. La *prevenzione* risulterà tanto più efficace quanto maggiore sarà stata l'educazione sanitaria nelle famiglie, a cominciare dalla Scuola.

Dalla fine dell'800 agli anni '60 del '900 gli italiani sono stati un popolo di emigranti che, alla ricerca di migliori condizioni di vita s'imbarcavano per le due Americhe per poi indirizzarsi, nel II dopoguerra, a Paesi del Centro e Nord Europa e all'Australia. Negli ultimi decenni si è assistito a un'inversione di tendenza: l'Italia è divenuta meta di un incessante flusso di oltre 5 milioni d'immigrati (uno su quattro di fede musulmana). da più di 150 Paesi, afro-asiatici in particolare. Di là dal credo religioso, tale moltitudine in un tempo così breve crea enormi problemi assistenziali, abitativi, lavorativi cui si sommano allarmante clandestinità (rischio attentati) e miserabile degrado (accampamenti, baraccopoli).

Per lo stile di vita in cui perseverano, molte etnie rifuggono dall'assimilazione nel Paese che li ospita: basti accennare alle violenze che subiscono donne extracomunitarie nel voler adottare costumi di vita occidentale. In molte comunità lo stesso concetto di "malattia" finisce per assumere *forme e significati* di difficile acquisizione epidemiologico - diagnostica dipendendo, le patologie, più che da fattori costituzionali o genetici e di razza, da cause ambientali e dal grado di civiltà e sviluppo dei Paesi di provenienza. Il che spiega le difficoltà che s'incontrano nell'adeguare una politica socio-sanitaria ad un così variegato contesto culturale: come la resistenza di extracomunitarie ad un'educazione sessuale, o quando da familiari viene loro proibito di usufruire di controlli gratuiti in gravidanze che così diventano "a rischio". Diversamente da quello che invece accade per un significativo aumento del ricorso all'aborto da parte d'immigrate e di minorenni (in particolare italiane, quest'ultime): dato statistico che non deve sorprendere.

Al tempo dei dibattiti parlamentari sulla “194” (1978), anziché tendere a rimuovere le cause che portano a interrompere una gravidanza (più frequentemente economiche), per tentare di ridurle, prevalse l’interesse individuale della donna introducendo un neologismo, la cosiddetta “*autodeterminazione*”: un artificio lessicale che nulla chiariva e nulla giustificava, ma ebbe notevole successo per liberalizzare al massimo l’aborto in Italia con una legge tra le più permissive al mondo. E’ sufficiente infatti che la donna “auto-dichiari” (ecco svelato l’arcano dell’autodeterminazione: *non occorrere certificazione o spiegazione alcuna!*) che il prosieguo della gravidanza causerà in lei *turbe psichiche* per ottenere l’autorizzazione ad abortire, quali che siano le circostanze della gravidanza. Non a caso la maggioranza delle interruzioni avviene in coppie regolarmente sposate e con un primo figlio, così come numerosi sono gli aborti ripetuti nella stessa coppia.

Negli articoli 3, 4 e 5 la “194” prevede però forme di accoglienza e sostegno a gestanti in difficoltà in collaborazione con organizzazioni di volontariato tese ad evitare l’aborto. Questi articoli sono disattesi: nei consultori familiari le informazioni al riguardo sono, o incomplete o del tutto assenti. Egualmente, nessun accenno a sempre possibili complicanze in un intervento che, presentato come semplice e sicuro è in realtà aggressivo verso una condizione organica non certo patologica, bensì sul piano fisiologico di naturale perfezione e compiutezza per l’organismo femminile.

Ebbene, ad ogni accenno di miglioramento di una legge risalente a 40 anni fa, sia in relazione a progressi scientifici nella diagnosi e cura di patologie fetali, sia per un più concreto sostegno (anche economico) a donne in difficoltà, i paladini insorgono: “la “194” non si tocca, è una legge di Stato che ha massicciamente fatto diminuire gli aborti volontari!”. Non c’è affermazione più scioccamente assurda! Sarebbe come dire che, legalizzando i furti, *Zac!* automaticamente (e miracolosamente) i furti diminuirebbero!

Ora è vero che gli aborti sono diminuiti in numero assoluto, ma da tre decenni diminuiscono tutti i concepimenti: si è passati da un milione di nati vivi per/anno degli anni ’80 ai 474mila del 2016, sia per ragioni socio-economiche (ci si sposa sempre meno, e si fanno sempre meno figli), sia per una più diffusa contraccezione. Altro fattore è l’aumentata sterilità di coppia in particolare maschile, così come non pochi casi di sterilità femminile sono diretta conseguenza proprio dell’interruzione di pregresse gravidanze (in alcuni comuni della bassa padania il numero degli aborti volontari supera quello delle nascite!).

Quanto alle minorenni, la Commissione Europea per l’Educazione (*International Planned Parenthood Federation European Network*) ha elaborato (ottobre 2007) il “Progetto SAFE” teso a rendere obbligatoria l’educazione sessuale fin dalle Scuole Elementari: intento lodevole se non riguardasse solo le malattie sessualmente trasmesse, la contraccezione e (appunto) l’aborto per minorenni! La direttiva di Bruxelles (un’Europa che ha rinsecchito le sue radici giudaico-cristiane) ai governi membri letteralmente esorta a: “*facilitare la sessualità delle minorenni con l’accesso libero e gratuito ad ogni tipo di pillola*”, compresa la RU486 del rischioso aborto “fai da te”, a confinare il segreto di una tragedia nella solitudine di un bagno! Il testo infine sollecita a “*semplificare al massimo l’accesso all’aborto per le minorenni abbattendo i principali ostacoli che vanno drasticamente ridotti*”, rappresentati: in primo luogo dai genitori (meglio non averli fra i

piedi), ed in seconda dai tempi d'attesa (1 settimana "di riflessione", per la legge italiana) da ridurre drasticamente (*hai visto mai ci fosse un ripensamento?*).

Questa è la realtà che si presenta in Italia a donne sgomento e spesso tristemente sole, quasi un'istigazione ad abortire! In particolare per le clandestine, non si pubblicizza a sufficienza come in Italia si possa per legge partorire gratuitamente ed anonimamente in qualunque ospedale, lasciando il bambino in adozione.

C'è poi la cultura *dell'aborto selettivo* banalizzato quando, più che evidenziare anomalie fetali, sia indirizzato alla *scelta del sesso*. Diffuse politiche di "pianificazione familiare", infanticidi di Stato in prevalenza verso il sesso femminile in vaste regioni del mondo (India, Pakistan, Bangladesh, Corea, Vietnam, Cina, Africa), Una galassia di nascite mai avvenute o cancellate ogni anno dalla terra (solo in Cina 10 milioni l'anno): in Paesi dove, se non è stato diagnosticato prima per abortirle, si partorisce con accanto un secchio colmo d'acqua, in cui immergere il neonato nel caso trattarsi di una bambina!

Altre usanze tribali, retaggio culturale di miseria, atavico maschilismo e secolare sottomissione delle donne: bambine di 11–15 anni forzosamente date in sposo ("per il loro bene", imposto dalla famiglia anche per 500 Euro!) a uomini d'età due - tre volte superiori (!); e aberranti mostruosità come le "infibulazioni" (Africa). Eventi che sfociano in violenze e negazioni, patologie genitali, stupri domestici e parti spesso fatali.

Frattanto, con drammaticità e urgenza per la prima volta in Italia si pone il problema di una natalità scesa sotto il livello "*crescita zero*" di una popolazione che, se tra le più longeve, è anche tra le più vecchie dell'intero pianeta. E che rischia di perdere la propria identità se non torna a basarsi sulla famiglia e sui giovani. Ciò comporta spostamenti dirompenti tra bisogni sostanziali articolati per fasce d'età (scuola, forze del lavoro, previdenza e assistenza ad anziani), e la stessa concezione psicologica del vivere.

Il crollo demografico è reso più critico dal rapporto esistente tra donna fertile di cultura cristiana e donna fertile di cultura islamica che è di 1 a 3: e di fronte a numeri, nulla può la sociologia! Nella maggioranza delle province italiane il numero degli anziani ormai supera quello dei giovani, e più di un terzo vive in solitudine. In tempi di crisi come gli attuali la società dovrebbe agli anziani non beneficenza, ma doverosa riconoscenza per la preziosa risorsa economica che rappresentano in famiglia: ciò nonostante, gli anziani costituiscono inevitabile aumento di malattie croniche e degenerative e relativo fabbisogno di assistenza e personale specializzato.

Condividiamo con il resto del Vecchio Continente il fatale arretramento dell'Europa sul piano mondiale. L'Asia oggi dominante nel 2050 costituirà oltre metà dell'intera popolazione planetaria, economicamente schiacciante. Ed anche l'Africa, sebbene afflitta da guerre, malattie e carestie, raddoppierà gli abitanti. L'espansione dell'Islam (presto maggioranza relativa?), e l'imporsi di un radicalizzato fondamentalismo (forza opposta al diritto e disgiunta dalla morale) crea un *terrorismo* con obiettivo dichiarato il "nemico Occidente" liberale e democratico, da islamizzare!

La quasi totalità delle famiglie islamiche europee è tradizionalmente pacifista, ma una fetta consistente simpatizza per le posizioni fondamentaliste (*mai una delazione dei cosiddetti moderati nei centinaia di preparativi di agghiaccianti attentati, diffuse esultanze sì!*). Sempre pronti a contestare tradizioni storiche e religiose dei Paesi che li accolgono (*nessuna tolleranza nei loro*), e sostenere la presunta superiorità morale e culturale dell'Islam: il miraggio di un "*ritorno all'Alhambra*", quando gli arabi (XIII sec.) avevano la supremazia in tutti i campi dello scibile umano.

In questo momento storico la fragilità dell'Occidente sta nella tesi dell'assoluta equivalenza di tutte le culture, basata sulla "*neutralizzazione delle differenze*". Che avviene ... (?). Lo scorso dicembre in alcune località del Nord Italia il *concerto di Natale* è tramutato in "*saggio d'inverno*", ed è stato proibito a bambini d'intonare un popolare canto natalizio (*Stille Nacht*) per non offendere bimbi di altre religioni! In compenso, in alcuni presepi del Sud Italia *alla Madonna è stato fatto indossare il Burqa* mentre San Giuseppe era vestito alla "Tuareg, ed al posto dello striscione sorretto dagli angeli, sulla Capanna è stata collocata una bandiera arcobaleno! Ora, il canto "Astro del ciel" parla di "*mite agnello redentor*" e termina con "*pace infondi nei cuor*"; mentre lo striscione degli angeli riporta "*Pace in terra agli uomini di buona volontà*". Dov'è l'offesa ad altre culture o religioni?

Frattanto, in alcune scuole e ospedali sono stati rimossi crocifissi, mentre in cimiteri e chiese altri sono stati fatti a pezzi. Dove c'è sete di conoscenza, dove c'è sofferenza, dove dolore e preghiera non c'è offesa per nessuno, semmai pietà e conforto! Ma più rendiamo nebulosa, astratta la nostra identità, più è *politicamente corretto!*

Ancor più saremmo pronti a passivamente subire altre identità (e maggioranze)? Non religiose! Di là da doverosa solidarietà verso chi tristemente è costretto ad abbandonare il suo Paese, trattasi di autentico *disarmo morale* ...

Prof. Fabio Liguori, Ginecologo, Accademico Lancisiano

Per la corrispondenza: fabliguori34@gmail.com

Cellule staminali: una storia, una realtà, tante aspettative

R. Russo

Introduzione

La ragione per cui un ostetrico ginecologo parla delle cellule staminali è iniziata con la sua specializzazione, quando sotto la direzione del prof. Luigi Cattaneo, fui assegnato al centro trasfusionale della Clinica ostetrica e ginecologica della Sapienza. Il sangue in ostetricia è un bene preziosissimo per prevenire la mortalità materna da emorragie nel e dopo il parto che era allora vaginale e spesso operatorio. Mi occupai dell'isoimmunizzazione materno fetale da fattore RH, praticando exanguino trasfusioni ai neonati, sino a giungere ai giorni nostri in cui proprio la fecondazione medicalmente assistita ci offre in vitro, con lo sviluppo dello zigote, sede delle cellule staminali embrionali.

Secondo un sondaggio dell'ISPO, gli italiani sulle staminali hanno "poche e confuse informazioni". Pertanto, siamo tenuti ad informare i futuri genitori che, al momento della nascita, si può crioconservare con donazione o per uso autologo, per 20 anni, il sangue del cordone ombelicale che contiene cellule staminali da utilizzare o per il SSN o in caso di patologia del figlio o di altro familiare.

Si possono anche crioconservare il cordone ombelicale, la placenta, le cellule amniotiche, tessuti, contenenti anche essi cellule staminali, che verrebbero eliminati come rifiuti dopo la nascita.

Quindi una ragione scientifica, vicino all'interesse che anima ogni medico chirurgo, mi ha stimolato a comprendere meglio l'importanza delle cellule staminali, prezioso deposito, per il mantenimento della vita stessa.

Inoltre è un problema di grande attualità per le relative ricerche, le applicazioni terapeutiche, le prospettive future ed il dibattito etico.

Le cellule staminali già mezzo terapeutico specialmente nelle patologie ematologiche rappresentano il futuro della medicina rigenerativa permettendo di risolvere alcune malattie incurabili ed in campo oncologico studiarne le caratteristiche peculiari per inibirne le loro capacità riproduttive.

La cellula è l'unità strutturale e funzionale di tutti gli organismi viventi, l'insieme costituisce un tessuto, diversi tessuti un organo di cui è formato l'unità corporea.

Le cellule, come legge di natura, nascono, invecchiano e muoiono: ad esempio la vita di un globulo rosso è di circa 4 mesi, quella di una cellula della pelle 30 giorni.

Per garantire il continuo rinnovamento dei propri tessuti, l'organismo ha bisogno dell'aiuto delle cellule staminali, che dallo sviluppo embrionale rappresentano un serbatoio per la rigenerazione dei tessuti sia per ripararli sia per sostituirli se danneggiati.

Etimologia del termine staminale

L'etimologia di staminale deriva dal greco stamis che significa trave, puntello, origine dal latino stamen: " filo dell'ordito" che compone un tessuto. Nella mitologia greca, le stame di vita le Parche le greche Moire presiedono al destino umano, la prima filava il filo della vita, la seconda ne filava la lunghezza, la terza inesorabilmente tagliava il filo dell'esistenza), dall'inglese stem un germoglio, radice, vigore, dal tedesco stipite, capostipite.

Questo vocabolo staminale è utilizzato da biologi e medici per esprimere le proprietà di una cellula indifferenziata progenitrice di tutte le cellule che ha la proprietà di replicarsi e differenziarsi. Secondo la provenienza e potenzialità si dividono embrionali, fetali, degli annessi embrionali e adulte.

Caratteristiche delle cellule staminali

Le cellule staminali sono cellule primitive, non specializzate, dotate dalla capacità di trasformarsi, a partire dall'embrione per tutta la durata della vita di ogni individuo, in circa 200 diversi tipi cellulari che formano l'organismo. Una cellula staminale è come una "cellula bambina" che non ha ancora deciso cosa farà da grande, ma subito dopo attraverso il differenziamento si specializzerà in un tipo di cellula ben definita.

Le proprietà principali delle cellule staminali sono l'autorinnovamento, la capacità di crescere ed espandersi, e la differenziazione ovvero la capacità di crescere e specializzarsi per divenire cellule di un tessuto di organi specifici.

La staminale si può autoreplicare con divisione simmetrica, una cellula si divide in due cellule uguali o asimmetrica, una delle due cellule rimane staminale per mantenere una determinata riserva.

Le cellule staminali vengono anche classificate in base alla loro potenza, cioè la potenzialità di differenziarsi nei vari tipi o linee cellulari.

Per comprendere meglio la potenza delle staminali è necessario illustrare brevemente la riproduzione dei mammiferi.

La fecondazione di una cellula uovo da parte di uno spermatozoo produce lo zigote che inizia dopo 24 ore la prima divisione con due cellule, proseguendo nei due tre giorni successivi alla moltiplicazione di 4 e 8 cellule, i blastomeri. Questi sono le cellule staminali embrionali non ancora specializzate che si possono trasformare in tutti gli altri tipi di cellule presenti nel nostro organismo, sono totipotenti cioè possono dar luogo all'organismo intero, successivamente dopo 4 giorni si forma la morula e le cellule già posseggono destini diversi e sono pluripotenti, dopo 7 giorni la blastocisti contiene dalle 100 alle 300 cellule ed alcune di queste si possono utilizzare per la diagnosi pre-impianto nelle fecondazioni medicalmente assistite per una diagnosi prenatale.

Classificazione delle cellule staminali

Esistono quattro tipi di cellule staminali:

- embrionali,
- fetali,
- degli annessi embrionali;
- adulte (cellule staminali derivate da tessuti di organismi adulti per distinguerle da quelle di origine embrionale).

Le cellule staminali embrionali sono cellule indifferenziate, le staminali fetali si trovano negli stadi tardivi dell'embrione e nel feto e sono cellule che in utero provvedono all'accrescimento dei tessuti.

Altre cellule che vanno dalla multipotenza all'unipotenza si possono trovare negli annessi embrionali come cordone ombelicale, placenta, liquido amniotico e nel sangue del cordone ombelicale.

Le cellule staminali adulte pluripotenti sono presenti in alcuni dei nostri organi e tessuti e hanno generalmente il compito di rigenerare l'organo o il tessuto in cui risiedono. Possono essere pluripotenti in grado di dar luogo ad alcuni tipi di cellule o unipotenti capaci di specializzarsi in un solo tipo di cellula.

Le fonti delle cellule staminali

Le fonti delle cellule staminali sono quelle embrionali, la cui applicazione presenta grossi ostacoli per l'eventualità di un rigetto immunitario, possibili tumori teratogenici ed obiezioni etiche dovute alla distruzione dell'embrione stesso. Per cui le fonti principali sono il sangue periferico, il midollo osseo per le sue cellule emopoietiche e come precedentemente detto il sangue del cordone ombelicale, il liquido amniotico, lo stesso cordone ombelicale, la placenta, cellule tessuto specifiche quali cellule epiteliali e cellule adipose, i denti da latte dei bambini.

Prime Intuizioni

Le prime intuizioni riguardo le cellule staminali furono elaborate da Eschilo e Aristotele.

Eschilo racconta nel "Prometeo incatenato" che nei feriti in battaglia il fegato si rigenerava autonomamente.

Aristotele osservò che gli occhi perforati dei pulcini guarivano da soli.

Nel XVIII secolo la biologia si occupò degli organismi viventi che si autorigeneravano: CELLULE STAMINALI, così chiamate da Alexander Maximon (1874-1928).

Storia

Alla fine del 1800 Hans Driesch separa un embrione di sole due cellule di riccio di mare e nota che ciascuna di esse può dar vita ad un intero animale.

Nel 1960 Joseph Altman prova la neurogenesi delle cellule staminali cerebrali.

Ricordiamo il primo trapianto di cellule staminali emopoietiche è del 1957 di Donnal Thomas Nobel nel 1990.

Alison Abbot su Nature ha sottolineato che il premio Nobel per la fisiologia e medicina 2010- Robert Edwards, laureato in agraria e genetista animale oltre che essere il padre di oltre 5 milioni di bambini nati, grazie alla fecondazione assistita, insieme a Patrick Steptoe ginecologo laparoscopista, ha aperto la strada alla ricerca sulle cellule staminali embrionali.

Un altro premio Nobel nel 2007 per la medicina fu assegnato a Martin j. Evans, insieme a Oliver Smithies e Mario Capecchi cui è attribuita nel 1981 la scoperta delle cellule staminali embrionali. Inoltre utilizzando le cellule embrionali animali riuscirono a generare animali caratterizzati dall'assenza di uno specifico gene "gene targeting" permettendo di costruire topi portatori di mutazioni genetiche per la messa a punto del primo topo knockout, importante contributo allo studio del cancro, ai processi dell'embriogenesi e all'immunologia e neurobiologia.

James Alexander Thomson biologo statunitense nel 1998 ha creato in laboratorio delle cellule embrionali umane che possono dividersi senza limiti mantenendo la possibilità di creare tutte le cellule del corpo. Questa notevole potenzialità le rende utili per la ricerca di base sulla fisiologia umana, per lo studio sui farmaci e come fonte di cellule e tessuti per la medicina dei trapianti.

Gli immediati problemi etici "considerando l'embrione persona umana" hanno aperto le ricerche sulle cellule staminali adulte.

Nel 2012 a John Gurdon e Shinya Yamanaka ottennero il premio Nobel per la medicina con la seguente motivazione "le loro scoperte hanno rivoluzionato la nostra comprensione della" *materia in cui le cellule e gli organismi si sviluppano* ".

Nel 1962, Gurdon aveva dimostrato che il DNA delle cellule adulte di una rana contiene tutte le informazioni necessarie per trasformarle in qualunque altro tipo di cellula, contraddicendo che la trasformazione della cellula adulta fosse irreversibile.

Shinya Yamanaka dell'Università di Kyoto dimostrò che le cellule di topi possono essere riprogrammate e diventare immature, creando una cellula staminale pluripotente indotta (iPSC induced Pluripotent Stem Cell), dette anche "staminali etiche". Si tratta di un tipo di cellula staminale generata artificialmente a partire da una cellula adulta, mediante l'introduzione di quattro geni specifici determinati fattori di trascrizione che ne inducono la conversione, simili alle staminali embrionali.

La scoperta della cellula pluripotente indotta generò grandi speranze in campo della medicina rigenerativa.

Applicazioni

Al momento attuale le indicazioni maggiori sono il trapianto di staminali ematopoietiche di midollo osseo per la terapia di oltre 70 malattie del sangue.

Alla fine del 2012 si è raggiunto nel mondo un milionesimo trapianto di queste cellule.

Altra applicazione collaudata sono i lembi di cute coltivati in laboratorio utilizzati nei grandi ustionati.

Moltissime sono le ricerche in corso in queste vengono usate staminali mesenchimali derivate dal grasso, dal midollo osseo e dal tessuto connettivo. Tra gli studi più avanzati sono quelli per trattare le ossa, le cornea e pelle. Sul supplemento "Salute" del giornale "la Repubblica" a questo proposito si cita "Si fa sangue e cute, il resto è in cantiere" anche se gli scienziati credono che le cellule staminali giocheranno, in un prossimo futuro, un ruolo sempre più importante nei vari campi della medicina.

Riportiamo alcune ricerche scientifiche ed applicazioni terapeutiche con le cellule staminali.

Nel 2014, S. Raffaele di Milano fu effettuato un trapianto di staminali su paziente con neuromielite ottica.

Angelo Vescovi (autore del libro "La cura che viene da dentro") a San Giovanni Rotondo studia staminali cerebrali fetali in 18 casi di sclerosi laterale amiotrofica (SLA); parallelamente ad Atlanta USA si studiano gli effetti delle staminali sul Morbo di Parkinson.

Nel diabete sono state condotte ricerche sull'uomo, mediante differenziazione di staminali embrionali in cellule produttrici di insulina.

Carlo Ventura professore di biologia molecolare presso l'Università di Bologna riferisce come le cellule staminali adulte possono essere riprogrammate e ringiovanite, per tornare indietro nell'orologio biologico, attraverso onde elettromagnetiche prodotte dal REAC (radio elettric asymmetric conveyez).

La medicina rigenerativa

Parlando della medicina rigenerativa ci viene a mente nella mitologia Prometeo (colui che riflette prima) benefattore dell'uomo avendogli donato il fuoco divino rubandolo dall'Olimpo. Per questa colpa fu incatenato ad una roccia dove un'aquila gli dilaniava tutti i giorni il fegato che gli ricresceva durante la notte.

Come non pensare all'attuale chirurgia epatica oncologica con epatectomie, per rimuovere sedi di metastasi, nella consapevolezza della rigenerazione degli epatociti.

La medicina rigenerativa è una disciplina medica innovativa che si propone di riparare organi adulti danneggiati o invecchiati con lo scopo di restituire loro l'integrità originale e funzionale dell'organo sano, tenendo presente che svolgono anche un'azione antinfiammatoria.

Tutto questo sostituendo con le cellule staminali le cellule colpite ricostituendo un microambiente capace di ospitare e istruire le cellule rigeneranti. L'obiettivo della rigenerazione è l'utilizzo o comunque lo sfruttamento della potenzialità delle cellule staminali, sia stimolate localmente alla duplicazione ed alla differenziazione sia trasferite dopo opportuna selezione ed estrazione.

Le recenti ricerche sono state condotte sulle cellule staminali adulte che sono multipotenti ossia possono replicarsi e, se stimolate adeguatamente, differenziarsi in specifiche e diverse popolazioni cellulari come ossee, cartilagini, tendini, muscoli, ecc.

Le cellule mesenchimali adulte costituiscono un tipo di cellule che sono maggiormente usate in medicina rigenerativa. Le fonti delle mesenchimali dotate di potere rigenerativo possono essere ottenute dal midollo osseo, sangue periferico, e del cordone ombelicale, tessuto adiposo e derma. Ma, non in tutti i casi riescono a curare le degenerazioni o il malfunzionamento degli organi che ancora necessitano del trapianto dell'organo stesso.

Inoltre, sono utilizzate in medicina rigenerativa, in medicina estetica, in terapia cellulare ed in ingegneria dei tessuti.

Anche le malattie rare possono trovare una guarigione attraverso le cellule staminali ematopoietiche stromali estratte dal midollo osseo che possono essere corrette in laboratorio attraverso un virus che fa da navetta biologica trasportando nella cellula il gene corretto procedendo poi al rei-impianto.

Uso inappropriato delle staminali

Nella rete l'acquisto di staminali, prive validità scientifica costituisce un business milionario. Nella maggioranza provengono dai paesi dell'Europa dell'Est o Asiatici. Il loro uso inappropriato può essere non solo inutile ma anche dannoso.

Ricordiamo il metodo Stamina in cui le cellule staminali mesenchimali prelevate dal midollo osseo ed esposte all'acido retinoico vennero convertite in neuroni per curare le malattie neurodegenerative come l'Alzheimer il Parkinson e la SLA; questa terapia è stata sconsigliata in Italia.

Conclusioni

La ricerca sulle staminali ha creato grandi aspettative ma ha anche sollevato questioni etiche dovute alla distruzione dell'embrione stesso.

Pertanto necessita di un rigoroso contesto scientifico e richiede importanti investimenti per proseguire una sicura e nuova via terapeutica e rigenerativa che sarà il futuro della medicina.

Prof. Roberto Russo, già Professore Associato Cattedra di Clinica Ostetrica Ginecologica, Università degli Studi di Roma "Sapienza".

Per la corrispondenza: r-russo@libero.it

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli

“Atti della Accademia Lancisiana”.

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) «Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) entro il giorno della Seduta e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi sono invitati a garantire che ogni Relatore si attenga alle presenti norme e a sollecitarli affinché inviino i testi delle rispettive relazioni entro i termini indicati.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici, matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium*, 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite dall'*International Committee of Medical Journal Editors*, pubblicate su: *N Engl J Med* 1991; 324: 424-8 e *BMJ* 1991; 302: 338-41.

