

Volume LXII - Nuova Serie  
ANNO ACCADEMICO 2017-2018 303° DALLA FONDAZIONE

2017-2018

N. 3  
Luglio  
Settembre  
2018

[www.attidellaaccademialancisiana.it](http://www.attidellaaccademialancisiana.it)  
[www.accademia-lancisiana.it](http://www.accademia-lancisiana.it)

**Atti della**

**Accademia**

**Lancisiana**

*Aspicis effigiem  
Abre si qua mentem pingere ad  
Conatio, eloquio medica quantum eminet arto  
Dextera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO SCIENTIFICA



## **Periodico trimestrale**

Anno Accademico 2017-2018: 303° dalla fondazione  
Vol. LXII – n. 3 – Luglio-Settembre 2018

### *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.*

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

## Conferenza a due voci

13 marzo 2018

---

Attualità in Uro-Oncologia *III-165*

Dalla Laparoscopia alla Robotica  
*V. Pansadoro*

Nuovi orizzonti nella terapia del carcinoma prostatico avanzato  
*C. N. Sternberg*

## ECM: Cuore e Polmone 2018

Presidente: Giovanni Minardi

Direzione Scientifica: Giuseppe Munafò

Corresponsabili Scientifici: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Peliti

---

Prima giornata: Il Cuore malato e il Polmone

20 marzo 2018

Moderatori: Franco Salvati, Alfonso Maria Altieri, Giovanni Minardi

Lettura Magistrale: La Dispnea Cardiogena *III-170*  
*G. Minardi, P. Mattacola*

Affezioni Congenite Cardiopolmonari *III-178*  
*S. Tolone*

Cardiochirurgia nelle cardiopatie congenite e implicazioni polmonari *III-182*  
*A. Amodeo*

Aritmie cardiache e implicazioni polmonari *III-186*  
*A. Avella*

I Traumi Toracici *III-191*  
*M. G. Mastromarino, F. Carleo, A. R. De Massimi, A. R. Forcione,  
E. Del Grande, A. Cortese, G. Cardillo*

## ECM: Cuore e Polmone 2018

Presidente: Giovanni Minardi

Direzione Scientifica: Giuseppe Munafò

Corresponsabili Scientifici: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Peliti

---

Seconda giornata: Il Polmone malato e il Cuore

**27 marzo 2018**

Moderatori: Giovanni Galluccio, Franco Pasqua, Patrizia Scavalli

Lettura Magistrale: Antibioticoresistenza. Corretto management in Pneumologia <i>A. M. Altieri</i>	<i>III-195</i>
Interazioni Cuore-Polmone in Ventilazione Artificiale a pressione positiva e negativa: alcuni aspetti fisiopatologici <i>C. Mollica</i>	<i>III-202</i>
Patologia Polmonare Ostruttiva: novità dai Trials Clinici <i>E. Li Bianchi</i>	<i>III-213</i>
BPCO e Scopenso Cardiaco: interrelazioni <i>S. D'Antonio</i>	<i>III-220</i>
L'aderenza ai percorsi assistenziali <i>M. Di Martino, A. Lallo</i>	<i>III-225</i>
Esperienza di applicazione di PDTA nella BPCO <i>R. Bartolomucci</i>	<i>III-229</i>
Trattamenti in Oncologia: risultati positivi (e effetti collaterali su Cuore e Polmone) <i>S. Greco, C. Borghesi</i>	<i>III-233</i>
Aggiornamenti 2018 in tema di Bronchioliti. Una patologia sotto diagnosticata <i>G. Munafò</i>	<i>III-242</i>
Aggiornamento nell'imaging delle interstiziopatie <i>G. Pedicelli</i>	<i>III-247</i>
Le novità nell'IPF <i>F. Varone</i>	<i>III-250</i>

---

ERAS (Enhanced Recovery After Surgery): risultati preliminari di un protocollo condiviso

Moderatori: Antonio Crucitti, Antonio Brescia

ERAS, chi era costui? III-253  
*M. Gasparrini*

ERAS (Enhanced Recovery After Surgery): ma si risparmia veramente? Analisi III-255  
ragionata del protocollo NutriCatt  
*E. Rinninella, M. Cintoni, M. C. Mele*

---

**Celebrazione della Settimana per la Cultura****17 aprile 2018****Conferenze**

Maternità e lavoro (e il futuro senza figli) III-260  
*F. Liguori*

Riflessioni su Magia e Stregoneria nei Secoli III-264  
*R. Russo*

**Premio Giovanni Maria Lancisi per l'Anno Accademico 2016-2017**

Role of lactoferrin and its receptors on biliary epithelium and activation of hepatic III-282  
progenitor cells  
*F. Olivero*

Predictors of gait improvement in patients with Parkinson's disease after rehabilitation III-294  
*G. Caramanico*

Alterazione del Pathway IRF-1/CXCL10 nei linfociti B periferici dei pazienti affetti III-304  
da Sclerosi Multipla  
*N. D. Loizzo*

Il ruolo della prolattina come possibile fattore predittivo di risposta nei pazienti con III-313  
diagnosi di carcinoma non a piccole cellule del polmone IV stadio in trattamento con  
Nivolumab: studio osservazionale prospettico  
*G.M. Iannantuono*



**Conferenza a due voci**

**13 marzo 2018**

---

## **Attualità in Uro-Oncologia**

### **Dalla Laparoscopia alla Robotica**

**V. Pansadoro**

### **Nuovi orizzonti nella terapia del carcinoma prostatico avanzato**

**C. N. Sternberg**

#### **Introduzione:**

Con una presentazione a *due mani* il 13 Marzo 2018 si è svolta una riunione all'Accademia Lancisiana in cui si è parlato dei progressi della chirurgia Laparoscopica e Robotica e dell'Oncologia Medica in Urologia.

Due argomenti certamente di vasto interesse che i due relatori hanno svolto in sequenza, ma che avevano un filo conduttore comune, quello di mostrare il massimo che la chirurgia e l'oncologia possono dare ai nostri pazienti, in particolare se le due specialità sono utilizzate insieme nell'ambito di un lavoro multidisciplinare.

È molto importante promuovere una multi-disciplinarietà tra chirurgia ed oncologia - hanno sottolineato il Prof. Pansadoro e la Prof.ssa Sternberg - per favorire la cura dei pazienti e massimizzare i risultati delle terapie.

Dopo la relazione del Prof. Pansadoro è intervenuta la Prof.ssa Cora N. Sternberg, Primario dell'Unità Operativa Complessa di Oncologia dell'Ospedale San Camillo, che ha concentrato la sua relazione sui progressi in ambito di Oncologia della Prostata.

### **Dalla Laparoscopia alla Robotica**

La riunione inizia con 2 note di storia sulle origini della Laparoscopia chirurgica.

In genere si riteneva che il primo intervento di colecistectomia laparoscopica fosse stato fatto in Francia.

Il Prof Pansadoro ha tenuto a rettificare questo fatto. Infatti la prima Colecistectomia Laparoscopica fu eseguita il 12 Settembre 1985 dal Prof. Dott. Erich Mühe a Böblingen in Germania. Un aneddoto molto interessante fu che il chirurgo presentò la sua tecnica alla Società Tedesca di Chirurgia Generale che subito decise di radiare il Dott. Erich Mühe

dalla Società. Come sempre le innovazioni non vengono accettate facilmente. Ci vollero degli anni fino a quando il Dott. Muhe fu riabilitato e gli fu data la onorificenza più alta della Società tedesca di chirurgia generale.

La Laparoscopia urologica mosse i primi passi al San Camillo, nel 1994, nel reparto di Urologia durante il primariato del Prof. Pansadoro, ma ovviamente nei primi anni le indicazioni si limitarono alle patologie benigne: Cisti renali, Polipi benigni dell'uretere, Calcoli impattati nell'uretere lombare, Pieloplastiche per giuntopatie in casi selezionati, Varicocele, Diverticulectomia Vescicale.

Negli anni 2000, aumentando l'esperienza, si cominciò ad affrontare anche le patologie oncologiche. Prostatectomie radicali e Cistectomie laparoscopiche, Nefrectomie radicali e parziali, Nefroureterectomie, Surrenalectomie, Linfadenectomie pelviche, Linfadenectomie retroperitoneali, UCNS su Psoas hitch, Ernioplastiche inguinali e Colpopessie sacrali. Molti di questi interventi totalmente innovativi e messi a punto in quegli anni.

Ma in quei tempi anche la chirurgia robotica iniziava a muovere i primi passi con serie e varie difficoltà legate principalmente al problema economico.

Ma nel 2008, presso la casa di Cura Pio XI fu installato il primo Robot da Vinci a Roma. E da allora quasi tutti gli interventi che prima venivano eseguiti in laparoscopia furono fatti utilizzando il Robot da Vinci. I vantaggi di questa tecnologia sono principalmente la finezza dei movimenti con una demoltiplica da 5 ad 1, una visione perfetta in HD ed in 3D lavorando anche con 10 ingrandimenti!

I risultati immediati e a distanza dimostrano chiaramente che la chirurgia robotica è nettamente superiore alla laparoscopia e ovviamente anche alla chirurgia a cielo aperto. Basti il dato della necessità di una trasfusione che è divenuta una assoluta rarità per l'Oncologia urologica.

### **Nuovi orizzonti nella terapia del Carcinoma prostatico avanzato**

Sono state le pubblicazioni di Huggins e Hodges nel 1941 a dimostrare che il tumore della prostata era un tumore che rispondeva alla manipolazione endocrina. Huggins ha vinto un premio Nobel per questo lavoro nel 1967– ha spiegato la Prof.ssa Sternberg - a chiarire che la soppressione del testosterone induce la regressione del cancro della prostata. All'inizio questo effetto veniva ottenuto con la somministrazione degli ormoni femminili.

Solo dopo molti anni il Dott. Schally ha scoperto il controllo ipotalamico della funzione dell'Ipofisi. La conoscenza delle caratteristiche degli ormoni per il rilascio delle gonadotropine ha aperto la strada alla terapia medica del tumore della prostata come un'alternativa all'orchietomia. Per questa scoperta il Dott. Schally ricevette il premio Nobel per la fisiologia nel 1977.

Dal 1941 si comprese l'importanza di fare un trattamento medico insieme ad una terapia ormonale. Dal 2004, quando gli oncologi hanno studiato la chemioterapia con il docetaxel, vi è stata una vera collaborazione fra oncologi, urologi e radioterapisti. Dal 2004

infine la collaborazione multi-disciplinare e lo studio di nuovi farmaci ha rappresentato una svolta portando con sé numerosi vantaggi in sopravvivenza per i pazienti metastatici e già resistente alla terapia ormonale. Abbiamo cominciato a capire che quando la terapia ormonale non era più efficace si poteva iniziare ad usare anche la chemioterapia insieme alla terapia ormonale.

Importanti studi clinici hanno dimostrato che un nuovo farmaco, l'Abiraterone, ha migliorato la sopravvivenza per i pazienti affetti da tumore alla prostata che non rispondevano più alla terapia standard ormonale o alla chemioterapia con docetaxel. Subito dopo l'Enzalutamide con un diverso meccanismo di azione dell'Abiraterone, ha mostrato un vantaggio molto simile sempre mantenendo la terapia di blocco androgenico.

La terapia ormonale è stato lo "standard of care" dal 1941 per pazienti con malattia ormono-sensibile. Tutti e due questi farmaci sono stati studiati in pazienti resistenti alla castrazione chimica ma con malattia asintomatica o minima ed hanno dimostrato un vantaggio nella sopravvivenza prima dell'utilizzo della chemioterapia con docetaxel.

Ma la situazione si è ulteriormente modificata dopo che sono stati presentati i risultati di due studi multicentrici di estremo interesse. Infatti lo studio CHAARTED (Clin Trials.gov NCT00309985) in America e lo studio Stampede (Clin Trials.gov NCT00268476) in Inghilterra hanno dimostrato che aggiungendo il Docetaxel nel fase ormonosensibile si poteva aumentare in maniera significativa la sopravvivenza. Nello studio CHAARTED questo era vero specialmente per i pazienti ad alto rischio (con > 4 metastasi ossea oppure malattia viscerale).

Anche in un altro studio in pazienti ormonosensibili, chiamato Latitude (Clin Trials.gov 01715285) aggiungendo abiraterone e prednisone alla terapia ormonale tradizionale la sopravvivenza è stata migliorata.

Recentemente, sono stati pubblicati 2 studi molto interessanti. Nei pazienti resistenti alla castrazione senza malattia ripetitiva (non metastatic M0 CRPC), due farmaci hanno mostrato un miglioramento nella sopravvivenza senza metastasi. Sia l'Apalutamide nello studio SPARTAN (Clin Trials.gov NCT01946204) che l'Enzalutamide nello studio PROSPER hanno ridotto (Clin Trials.gov NCT02003924) il rischio di metastasi o morte in più del 70% se vengono somministrati precocemente in assenza di metastasi con PSA in salita. Tutte e due questi farmaci sono stati recentemente approvati dalla FDA in America per questa indicazione.

## **Defects in Androgen Receptor Signaling**

*Androne Receptor Signaling* è alterato in pazienti con tumori della prostata resistente alla castrazione. Ci sono vari meccanismi per questo avvenimento. Androgen-receptor splice variants, sono i più comuni; il più conosciuto è AR-V7, misurato nelle cellule circolanti e possono predire se un paziente può rispondere o non al abiraterone o enzalutamide. Il DNA circolante sarà molto interessante in futuro.

Le alterazioni genomiche nel paziente metastatico e resistente alla castrazione chimica possono essere simili o diverse da quelle presenti nel tumore primitivo. Le più comuni sono le mutazioni del p53, la perdita del PTEN, come altre e modificazioni dell'ETS come alterazioni che vanno ad attivare il segnale AKT. Inoltre le modifiche dell'ETS possono portare ad un riordinamento dell'TMPRSS2-ERG. Mutazioni del SPOP vengono trovate nel 10% dei tumori in fase metastatica nei pazienti con tumori resistenti alla castrazione.

Almeno nel 12% dei pazienti ormono-resistenti sono presenti difetti della riparazione del DNA; i più comuni sono BRCA2, CHEK2, and ATM. Lo studio utilizzando l'Olaparib nei pazienti con questi difetti ha portato all'apertura di numerosi studi di fase II e fase III utilizzando altri inibitori della Parp offrendo speranza ad altri pazienti.

## **Conclusioni**

- Nei pazienti ormono-sensibili in fase metastatica sia Abiraterone che Docetaxel possono migliorare la sopravvivenza quando sono usati insieme al blocco androgenico
- Pazienti senza metastasi (M0) ormono-resistenti: Enzalutamide e Apalutamide riducono il rischio di metastasi o di morte in più del 70% se la terapia viene data inizialmente.
- Il cancro della prostata è una malattia altamente eterogenea.
- Il DNA circolante sarà una grande risorsa nel prossimo futuro.
- La classificazione molecolare è necessaria per ottimizzare i risultati positivi nei nostri pazienti.
- Certamente abbiamo fatto progressi in questi ultimi anni!!

## **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017; 71: 151-4.

Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983-92.

Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018; 73: 178-211.

Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2465-74.

Naspro R, Gomez Sancha F, Manica M, et al. From "gold standard" resection to reproducible "future standard" endoscopic enucleation of the prostate: what we know about anatomical enucleation. *Minerva Urol Nefrol* 2017; 69: 446-58.

Pansadoro V, Brassetti A. Extrafascial robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (EF-RALP) in locally advanced prostate cancer. *Minerva Chir* 2018 Apr 13. DOI: 10.23736/S0026-4733.18.07759-3.

Pansadoro V, Brassetti A. Re: Robot-assisted Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018; 73: 142-3.

Rassweiler J, Laguna P, Chlosta P, et al. ESUT expert group on laparoscopy proposes uniform terminology during radical prostatectomy: we need to speak the same language. *Eur Urol* 2013; 64: 97-100.

Rocco B, Grasso AAC, De Lorenzis E, et al. Live surgery: highly educational or harmful? *World J Urol* 2018; 36: 171-5.

Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152-60.

Sternberg CN. Addition of Docetaxel, Zoledronic Acid, or Both to First-line Long-term Hormone Therapy in Prostate Cancer (STAMPEDE): Survival Results from an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform Randomised Controlled Trial. *Eur Urol* 2016; 69: 1155-6.

Sternberg CN. Improving Survival for Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: Will Combination Therapy Help Us To Move Forward? *Eur Urol* 2016; 70: 722-3.

Sternberg CN, Beltran H. Prostate cancer in 2016: Improved outcomes and precision medicine come within reach. *Nat Rev Urol* 2017; 14: 71-2.

Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G, et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1263-8. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70417-6. Epub 2014 Sep 18. Erratum in: *Lancet Oncol* 2014;15: e528.

Sternberg CN, Molina A, North S, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24: 1017-2.

Vogelzang NJ, Fizazi K, Burke JM, et al. Circulating Tumor Cells in a Phase 3 Study of Docetaxel and Prednisone with or without Lenalidomide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 168-71.

Prof. Vito Pansadoro, Presidente Fondazione Vincenzo Pansadoro, Roma

Prof.ssa Cora N. Sternberg, Direttore U.O.C. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: vito@pansadoro.it; cora.sternberg@pansadoro.it

## **ECM: Cuore e Polmone 2018**

Presidente: Giovanni Minardi

Direzione Scientifica: Giuseppe Munafò

Corresponsabili Scientifici: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Peliti

---

**Prima giornata: Il Cuore malato e il Polmone**

**20 marzo 2018**

Moderatori: Franco Salvati, Alfonso Maria Altieri, Giovanni Minardi

### **Lettura Magistrale: La Dispnea Cardiogena**

**G. Minardi, P. Mattacola**

Il termine dispnea deriva dal greco «δύσπνοια», che vuol dire “fame d’aria” o “respirazione difficoltosa”. Viene definita come “a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity”<sup>1</sup>. La dispnea è una esperienza personale e soggettiva, che deriva dalla interazione di vari fattori (fisiologici, psicologici, sociali ed ambientali) e può indurre risposte fisiologiche e comportamentali<sup>1</sup>, come decidere di stare fermi, a riposo o ricorrere a cure mediche. La dinamica che porta alla dispnea inizia con la stimolazione di recettori presenti in strutture polmonari ed extrapolmonari; lo stimolo viaggia lungo le vie afferenti fino alla corteccia cerebrale, dove viene avvertito e vissuto come sgradevole e fonte di disagio. Una dispnea protratta o intrattabile determina continua sofferenza e una significativa compromissione della qualità di vita. In base alle circostanze e alle modalità con cui si verifica, la dispnea può essere vissuta come una “malattia” vera e propria ed essere accompagnata da ansia, paura e depressione. Questo si verifica con notevole frequenza nei pazienti con BPCO, contribuendo al grado di disabilità che connota questa affezione<sup>2</sup>. Da qui deriva spesso l’adozione di uno stile di vita troppo sedentario, motivato dalla necessità di evitare quelle attività che causano i disturbi respiratori, e addirittura la sensazione di non essere più idonei a svolgere alcuna attività lavorativa. Tuttavia non è raro riscontrare individui, fortemente motivati, che continuano a lavorare e a rimanere attivi “nonostante la dispnea”. La dispnea rappresenta la motivazione sintomatologica nel 7% degli accessi al PS dell’Ospedale e nel 60% dei casi del ricorso agli ambulatori specialistici di Pneumologia. Inoltre l’etiologia della dispnea è responsabile della diversa % dei pazienti che accedono alle cure mediche nelle diverse sedi di soccorso ed assistenza. La dispnea è un sintomo che va distinto dai segni clinici caratteristici del distress respiratorio, quali la tachipnea, l’uso dei muscoli respiratori accessori, le retrazioni intercostali etc., che vanno sempre

ricercati e valutati nella loro valenza ed entità. Le cause della dispnea possono essere di natura cardiogena e non cardiogena. La dispnea cardiogena trae la sua giustificazione etiopatogenetica da un concetto già noto nel mondo antico e ribadito più volte anche in era moderna: «La difficoltà di respirare può provenire da qualunque malattia capace di offendere qualche parte del petto, massime il cuore, le grosse arterie e li polmoni» (Galeno – Ippocrate IV sec a.C.); «Siccome i polmoni e il cuore sono tra loro connessi e le funzioni dei due organi tendono allo stesso scopo, è d'uopo necessariamente che la respirazione resti disturbata, se l'azione del cuore è alterata»<sup>3</sup>. Tra le cause cardiogene di dispnea vanno ricordate: l'ipertensione polmonare, lo scompenso cardiaco (SC) acuto e cronico, l'insufficienza cardiaca da valvulopatie, le sindromi coronariche acute (SCA), l'embolia polmonare (EP) la rottura delle valvole cardiache, l'edema polmonare, le crisi ipertensive, le stenosi e/o insufficienze valvolari, le aritmie cardiache, i versamenti pericardici. Tra le cause non cardiogene vanno ricordate: la BPCO, l'enfisema polmonare, l'asma bronchiale, la fibrosi polmonare, i tumori polmonari, le malattie polmonari professionali, la tracheomalacia, l'insufficienza respiratoria da malattie polmonari, l'anemia, le malattie neuro-muscolari degenerative, i disturbi neurologici (la miastenia e le polineuropatie tipo Guillain-Barrè), l'insufficienza renale cronica con uremia, i disturbi a genesi psichica di tipo ansioso e depressivo, il pneumotorace, le polmoniti, i versamenti pleurici, la sindrome da distress respiratorio dell'adulto, la dispnea laringea allergica con edema delle corde vocali, la febbre, le sepsi, la tireotossicosi, l'astinenza da sostanze stupefacenti.

Nella dispnea cardiogena, la dinamica, che porta alla dispnea, inizia con la stimolazione di recettori presenti in strutture cardiovascolari: nell'atrio destro e sinistro del cuore, sensibili alla distensione; nei bulbi carotidei ed aortico, sensibili alla ipossia, ipercapnia e alla acidosi; in prossimità dei capillari alveolari (recettori J), sensibili all'accumulo interstiziale di fluidi. Lo stimolo viaggia poi lungo le vie afferenti fino alla corteccia cerebrale, dove viene riconosciuto come fastidioso e intollerabile.

La valutazione diagnostica deve prevedere:

1. Anamnesi (precedenti morbosì, i fattori di rischio, le precedenti diagnosi o gli interventi subiti) ed esame fisico, con rilevazione dei parametri vitali
2. Test di laboratorio (emocromo completo, biomarkers, test di funzionalità tiroidea etc.)
3. ECG per lo studio del ritmo cardiaco, dell'eventuale presenza di ischemia/danno miocardico o altre anomalie
4. Ecocardiografia per lo studio della funzione cardiaca o la ricerca delle "comete" in ambito polmonare
5. Rx torace e test di funzionalità respiratoria (spirometria, EGAS etc.)
6. Consulenze con altri specialisti, ove se ne ravvisi la necessità o se ne stabilisca la preminente competenza.

E' molto importante la caratterizzazione dei sintomi riferiti dal paziente in rapporto a criteri situazionali, temporali e patogenetici, che prevedono varie possibilità di dispnea<sup>4</sup>:

- criterio situazionale
  - a riposo
  - da sforzo

- da stress emotivo
- da posizione del corpo
- da esposizione
- criterio temporale
  - esordio acuto (<4 settimane) o cronico (>4 settimane) o improvviso aggravamento di sintomi già presenti
  - intermittente o persistente/permanente
  - episodico
- criterio patogenetico
  - problemi relativi al sistema respiratorio (controllo centrale della respirazione, vie aeree, scambio dei gas)
  - problemi relativi al sistema cardiovascolare
  - cause cardiache polmonari
  - altre cause: anemia, tireopatie, condizioni fisiche scadute (tipo decondizionamento muscolare, sarcopenia)
  - cause mentali

La classificazione della dispnea cardiogena maggiormente usata (anche per motivi medico-legali) e basata prevalentemente su criteri situazionali è quella della New York Heart Association (NYHA), che individua 4 classi in rapporto alla gravità del quadro clinico:

Classe I: dispnea assente

Classe II: dispnea per sforzi intensi

Classe III: dispnea per sforzi lievi

Classe IV: dispnea a riposo

Tale classificazione tuttavia è limitata nella sua aderenza alle reali condizioni cliniche del paziente perché risente della soggettività del paziente (che riferisce i suoi disturbi in rapporto a come vengono vissuti, elaborati e sofferti) e dell'operatore sanitario (che deve correttamente interpretarli e classificarli). Sarebbe pertanto necessario "oggettivare" la reale compromissione della capacità funzionale del soggetto con un esame standardizzato come il test da sforzo o meglio il test ergospirometrico.

Una classificazione della dispnea cardiogena basata su criteri temporali è quella che individua la dispnea cronica, cioè la dispnea presente da almeno 4 settimane e di intensità variabile, e la dispnea acuta, comparsa improvvisamente de novo. Le condizioni morbose ipotizzabili nella dispnea cronica sono: l'ipertensione polmonare di varia genesi, lo SC cronico, l'insufficienza cardiaca da evoluzione delle valvulopatie, il decondizionamento fisico, le pericarditi etc.; le condizioni ipotizzabili nei casi di dispnea acuta sono: l'embolia polmonare, le SCA, la rottura delle valvole cardiache, lo SC acuto con edema polmonare, la crisi ipertensiva, le stenosi e/o insufficienze valvolari, le aritmie cardiache ipercinetiche, il tamponamento cardiaco.

ACUTA

CRONICA

Sindromi coronariche acute

Pericardite costrittiva

Scompenso cardiaco acuto

Aritmie

Edema polmonare	Versamento pericardico
Scompenso cardiaco ad alta gittata	Coronaropatia
Cardiomiopatie	Decondizionamento fisico
Tachiaritmie	Scompenso cardiaco
Valvulopatie	Shunt intracardiaci
Tamponamento cardiaco	Cardiomiopatia restrittiva
Valvulopatie	Ipertensione polmonare

Dalla interpretazione dei sintomi (dispnea, ortopnea, sensazione di fame d'aria, astenia, tosse, ansia) e dalla corretta individuazione del tipo di dispnea derivano implicazioni quoad vitam et valetudinem per il paziente e di tipo organizzativo ed economico per il SSN, poiché le dispnee acute possono essere minacciose per la vita, soprattutto se accompagnate da cianosi marcata (non presente in precedenza), da dispnea nel parlare o da grave sforzo respiratorio, e richiedono una rapida e tempestiva valutazione (Tab.1).

#### ETIOLOGIA dell'Edema Polmonare Acuto Cardiogeno

1. Scompenso di una insufficienza cardiaca congestizia cronica
2. Sindromi coronariche acute

a) IMA/Angina instabile

b) complicanze meccaniche di IMA

c) infarto ventricolare dx

1. Crisi ipertensiva
2. Aritmia acuta (TV, FV, FA, TSV)
3. Cardiomiopatie e miocardite
4. Steno-insufficienza mitralica
5. Stenosi aortica
6. Tamponamento cardiaco
7. Dissezione aortica

Tab. 1

Ovviamente in tali casi vanno rapidamente valutati i segni vitali (FC, PA, Saturazione di O<sub>2</sub>) per individuare il percorso diagnostico-terapeutico più opportuno ed eventualmente per ricevere assistenza e cure in reparto di terapia intensiva (farmaci, ventilazione assistita invasiva o non etc.). Tra i parametri vitali assume particolare rilevanza la frequenza respiratoria (FR), che risulta un parametro indipendente in molti scores valutativi di gravità (come nell'Emergency Severity Index e nell'APACHE II) e che, se molto alta al momento della osservazione clinica, aumenta significativamente le probabilità di ricovero in reparto di terapia intensiva e addirittura di mortalità<sup>5</sup>. Molto

importante è l'apporto diagnostico-prognostico della classificazione di Killip e Kimball per valutare lo stato di compenso cardiocircolatorio (Tab. 2).

CLASSIFICAZIONE DI KILLIP E KIMBALL		
Class		Findings
I	No heart failure	Absence of rales over the lung fields and absence of S3.
II	Heart Failure	Rales over 50% or less of the lung fields or the presence of an S3 and signs of pulmonary venous hypertension
III	Severe Heart Failure	Rales over more than 50% of the lung fields.
IV	Cardiogenic Shock	Hypotension (SBP < 90 mmHg for at least 30 minutes or the need for supportive measures), end-organ hypoperfusion (cool extremities or a urine output of less than 30 ml/h, and a heart rate of greater than or equal to 60 beats per minute); cyanosis.

Killip T & Kimball JT, Am J Cardiol 1967; 20(4):457-464.

Tab. 2

Negli ultimi anni un grande supporto diagnostico agli elementi anamnestico-clinici è stato fornito da alcune indagini di laboratorio, attualmente raccomandate anche dalle Linee Guida: il BNP e NT-proBNP, le Troponine, il D-dimero. Va ricordato che una diagnosi non corretta o non tempestiva può portare ad un prolungamento della durata della ospedalizzazione e ad un aumento del rischio di morte.

Tra le cause cardiogene di dispnea si considerano soltanto alcune patologie e per alcune peculiarità: le coronaropatie, lo SC, le valvulopatie, l'EP, le cardiopatie congenite, le forme iatrogene farmacologiche.

**Coronaropatie.** La dispnea può essere una sintomi di una stenosi coronarica, sebbene "non classico e poco frequente"<sup>6</sup>. Può comparire insieme all'angina o essere prevalente o esclusivo, come succede nei pazienti diabetici. Le modalità di comparsa (da sforzo, da freddo etc.) devono porre il sospetto di una genesi coronaropatica; in tal caso possono essere utili e dirimenti il test da sforzo o altri test associati ad imaging come l'Eco-stress, la scintigrafia miocardica, la RMN, e, se il sospetto viene confermato, la coronarografia<sup>6</sup>. La dispnea spesso è un sintomo che accompagna una sindrome coronarica acuta (SCA), insieme ad altri segni e sintomi, e lo shock cardiogeno, come conseguenza della ridotta gittata cardiaca. Nel sospetto di una SCA può essere utile la determinazione seriata delle Troponine I o T, che hanno dimostrato un VPP tra 75% e 80%.

**Scompenso Cardiaco (SC).** Le cause, come è noto, sono moltissime: cardiopatia ischemica, valvulopatie, malattia ipertensiva, cardiomiopatie etc. La dispnea si accompagna in genere ad astenia, facile affaticabilità, ritenzione idrica. Va ricordata la attuale distinzione tra SC a funzione sistolica ridotta (HF<sub>r</sub>EF; FEVS <40%), a funzione sistolica conservata (HF<sub>p</sub>EF, con elevate pressioni di riempimento), a funzione sistolica intermedia (HF<sub>mr</sub>EF, in cui c'è una disfunzione diastolica con una FEVS tra 40% and 49%)<sup>7</sup>. L'ecocardiografia è la tecnica diagnostica più importante per l'inquadramento di questa patologia e l'interpretazione della dispnea. I peptidi natriuretici BNP and NT-proBNP si sono dimostrati utili per escludere una condizione di SC rilevante; la ESC raccomanda valori <100 pg/mL per il BNP e <300 pg/mL per NT-proBNP per escludere uno SC acuto e <35 pg/mL e <125 pg/mL, rispettivamente, per escludere uno SC cronico; il VPN dei peptide natriuretici varia dal 94% al 98%.

**Valvulopatie.** Soprattutto nei pazienti anziani, le valvulopatie rappresentano una possibile causa di dispnea, in particolare la stenosi aortica (SA) e l'insufficienza mitralica (IM)<sup>8</sup>. La dispnea nella SA si accompagna spesso a lipotimie, dolore toracico, astenia, talvolta sincope; il soggetto presenta un tipico reperto steto-acustico (soffio rude, eiettivo al centrum, che si irradia verso l'aorta e verso i vasi del collo, con un II tono di intensità ridotta); l'ECG presenta segni di ipertrofia/sovraccarico ventricolare sinistro. La dispnea nella IM si accompagna ad altri segni di SC; è presente un soffio olosistolico da rigurgito, che dal centrum cordis si irradia verso l'ascella; l'ECG presenta spesso una fibrillazione atriale con sovraccarico dell'atrio e del ventricolo sinistro. In entrambe le patologie l'ecocardiogramma risulta altamente diagnostico.

**Embolia polmonare (EP).** La dispnea/tachipnea compare improvvisamente, spesso accompagnata da tachicardia, dolore toracico, ipotensione, sincope e talvolta da emottisi. Spesso vi è evidenza di trombosi venosa profonda agli arti inferiori o una anamnesi positiva per trauma o interventi chirurgici/ortopedici nella parte inferiore del corpo<sup>9</sup>. L'ecocardiogramma risulta altamente diagnostico, evidenziando la dilatazione ed il sovraccarico delle sezioni dx del cuore, con ipertensione polmonare, e talvolta la presenza di "trombi in transito". Nel sospetto di una EP può essere utile il dosaggio del D-dimero per il suo elevato VPN (ma un valore elevato è poco specifico!). Va ricordata anche in tal caso l'importanza della valutazione anamnestico-clinica, con gli scores di rischio (tipo Geneva score o il Wells score): se la probabilità di EP è bassa o intermedia, un D-dimero basso porta ad escluderla; se la probabilità è alta, è indicato un test di imaging. Nelle attuali LG valori soglia aggiustati per l'età (età × 10 µg/L negli ultracinquantenni) migliorano la specificità del test, mantenendo la sensibilità intorno al 97%.

**Cardiopatie congenite.** Molte cardiopatie congenite caratterizzate da iperafflusso polmonare e, in cronico, da ipertensione polmonare con possibile evoluzione verso la sindrome di Eisenmenger, sono caratterizzate dal sintomo dispnea, da astenia, da facile affaticabilità, talora dalla cianosi, e altri segni deducibili dall'ECG, dall'ecocardiogramma etc. Questo argomento sarà oggetto di una apposita relazione in questo Convegno.

**Dispnea iatrogena farmacologica.** Tra le possibili cause di dispnea "cardiogenica" vanno ricordati i trattamenti farmacologici prescritti per alcune patologie cardiovascolari. I beta-bloccanti non-selettivi possono causare broncospasmo e precipitare crisi dispnoiche. I FANS che, inibendo la ciclo-ossigenasi 1, portano ad un incremento della conversione

dell'acido arachidonico in leucotrieni, possono determinare broncospasmo. Lo stesso ASA, se somministrato ad alte dosi, può indurre dispnea, attraverso i recettori centrali. Nella fase iniziale dello studio PLATO è stata descritta anche una dispnea correlata all'uso del Ticagrelor, potente inibitore dell'aggregazione piastrinica, probabilmente mediata dai recettori adenosinici<sup>10</sup>.

## Conclusioni

La dispnea è un sintomo molto frequente nella pratica clinica, che è presente in circa il 25% dei pazienti che afferiscono all'ambulatorio medico. Il termine di dispnea indica una varietà di percezioni soggettive di disagio respiratorio, che è molto influenzato dallo stato emozionale del paziente. Le cause di dispnea sono molteplici e includono sia malattie dell'apparato respiratorio sia dell'apparato cardiocircolatorio e, spesso entrambi allo stesso tempo, seppure con variabile influenza dei due apparati. Non va trascurata l'influenza di altre co-morbilità, che talora complicano il quadro clinico. E' molto importante effettuare al più presto una distinzione tra dispnea acuta e cronica, per le conseguenti implicazioni di ordine diagnostico, terapeutico e prognostico. Opportuna e necessaria appare pertanto la raccolta anamnestica, l'esame fisico e l'utilizzo appropriato di alcune indagini diagnostiche, che permettono di formulare una corretta diagnosi nel 30-50% dei casi.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 321-40.
2. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127: 1205-11.
3. Le malattie del cuore trattate sistematicamente ed illustrate con singolari osservazioni del dottore F.L. Kreysig, archiatra di S.M. il Re di Sassonia cc. Traduzione dal tedesco del dottore Giuseppe Ballerini. Pavia: nella tipografia di P. Bizzoni, 1819-1822. Vol. II.
4. Ewert R, Glaser S. Dyspnea. From the concept up to diagnostics. *Der Internist* 2015; 56: 865-71.
5. Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J. The Differential Diagnosis of Dyspnea. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 834-45.
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease The task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
8. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 162-72.

9. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-69. 69a-69k.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57.

Minardi Giovanni Salvator Mundi International Hospital Roma  
Università di Roma "Sapienza"

Mattacola Patrizia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [Giovanniminardi1950@gmail.com](mailto:Giovanniminardi1950@gmail.com)

# Afezioni Congenite Cardiopolmonari

## S. Tolone

Una cardiopatia congenita è un'anomalia strutturale grossolana del cuore o dei grandi vasi intratoracici che è effettivamente o potenzialmente di significato funzionale. Si manifesta con un'incidenza di circa 1 ogni 100 nati vivi, rappresentando la principale causa di mortalità in epoca neonatale o infantile e la causa del 10% dei casi di aborto spontaneo<sup>1</sup>. Le cardiopatie congenite riconoscono fra le cause fattori ereditari (alterazioni genetiche o cromosomiche) e l'esposizione ad agenti chimici, fisici e/o biologici.

Per quanto riguarda lo sviluppo embrionale delle vene polmonari, al 27-29 giorno di gestazione l'abbozzo del letto polmonare non presenta connessione diretta con il cuore, ed è possibile osservare una piccola estroffessione nella parete posteriore dell'atrio sinistro. Alla fine del primo mese di gestazione la vena polmonare comune stabilisce una connessione tra il plesso venoso polmonare e l'atrio sinistro. Successivamente la connessione tra il plesso venoso polmonare e il plesso venoso splacnico va incontro a progressiva involuzione mentre la vena polmonare comune viene incorporata nell'atrio sinistro, quindi con connessione diretta delle vene polmonari all'atrio sinistro<sup>2</sup>.

Il ritorno venoso polmonare anomalo è una cardiopatia congenita caratterizzata dalla mancata confluenza di una o più vene polmonari nella vena comune o uno sbocco difettoso nell'atrio sinistro. Presenta un'incidenza pari allo 0.6-0.7% di tutte le cardiopatie congenite, responsabile spesso di uno shunt di lieve entità con decorso asintomatico, risultando inoltre spesso associato ad un difetto del setto interatriale più comunemente di tipo seno venoso. Il ritorno venoso polmonare anomalo può essere distinto in: ritorno venoso polmonare anomalo totale, ritorno venoso polmonare anomalo parziale<sup>3</sup>.

Il ritorno venoso polmonare anomalo totale può essere classificato come:

- Sopracardiaco: tutte le vene polmonari confluiscono in un unico collettore retrocardiaco (che drena nella vena anonima attraverso la vena verticale) o direttamente nella vena cava superiore.
- Intracardiaco: la confluenza delle vene polmonari drena in seno coronarico (si presenterà molto dilatato) o direttamente nell'atrio destro.
- Infracardiaco: le vene polmonari drenano attraverso un collettore sotto il diaframma nel sistema portale.

Dal punto di vista emodinamico può invece essere classificato come:

- Ostruttivo: un'ostruzione può verificarsi lungo ogni punto della via anomala, determinando la comparsa di ipertensione venosa polmonare.
- Non Ostruttivo: il sangue di ritorno dal polmone entrando nel circuito venoso sistemico, a causa dello shunt sinistro-destro, aumenta il flusso polmonare comportando l'insorgenza di ipertensione polmonare.

Nel ritorno venoso polmonare anomalo totale, poiché ambedue i ritorni venosi

polmonare e sistemico ritornano nell'atrio destro, la sopravvivenza di questi pazienti è legata alla presenza di una comunicazione tra le sezioni destre e sinistre del cuore. La presenza di uno shunt destro-sinistro a livello del setto interatriale assicura la gittata cardiaca. Generalmente c'è una dilatazione delle camere cardiache di destra, inoltre per la deviazione del setto ventricolare che, per l'ipertensione ventricolare destra sbanda verso sinistra, il volume dell'atrio e del ventricolo sinistro sono ridotti. Il mixing tra sangue venoso sistemico e polmonare determina la presenza della cianosi. Il grado di cianosi sarà determinato dalla quantità di sangue venoso polmonare che passa direttamente nel circuito sistemico e dalla presenza o meno di ostruzione al drenaggio venoso.

Pertanto i neonati con ostacolato ritorno venoso polmonare presentano grave ipertensione polmonare, edema polmonare e cianosi. All'Esame Obiettivo si potrà rilevare: sollevamento parasternale sinistro e un S2 singolo senza soffio significativo.

Nelle forme di ritorno venoso polmonare non ostruito il paziente presenta lievi segni di insufficienza cardiaca e cianosi lieve. In questo caso all'Esame Obiettivo si riscontra: precordio iperdinamico, forte e diviso S2 e soffio sistolico da eiezione di grado 2-3/6, auscultabile lungo il margine sternale sinistro.

Dal punto di vista strumentale si riscontreranno segni di sovraccarico delle sezioni destre all'elettrocardiogramma. Risulta inoltre caratteristica la radiografia del torace con la presenza del segno del pupazzo di neve, un'ombra costituita da due immagini rotondeggianti determinate in basso dal cuore e in alto dalla vena cava di sinistra, destra, vena anonima che risultano dilatate a causa dell'iperafflusso.

L'Angio-TC e la Risonanza Magnetica rappresentano metodiche di prima scelta per lo studio delle strutture vascolari consentendo di analizzare l'anatomia vascolare, nonché di eseguire ricostruzioni 3D utili per guidare la successiva correzione chirurgica volta a riportare a sinistra il ritorno venoso polmonare<sup>4</sup>. L'intervento prevede infatti la separazione della confluenza delle vene polmonari dalla connessione anomala e la successiva anastomosi diretta della confluenza delle vene polmonari alla parete posteriore dell'atrio sinistro<sup>5</sup>.

Nel ritorno venoso polmonare anomalo parziale una o più vene polmonari, ma non tutte, drenano in Atrio Destro o nelle vene ad esso tributarie anziché in Atrio Sinistro.

Dal punto di vista emodinamico si caratterizza per la presenza di uno Shunt Extra cardiaco sn-dx, pertanto una porzione dell'output del Ventricolo Destro ricircola continuamente e il sangue ossigenato ritorna in atrio destro determinando sovraccarico di volume nelle sezioni destre. L'aumento del flusso porta ad un rimodellamento dei vasi della circolazione polmonare, causa di un aumento delle resistenze vascolari, e successiva insorgenza di ipertensione polmonare.

Dal punto di vista clinico è possibile distinguere il ritorno venoso polmonare anomalo parziale in una forma infantile e in una forma dell'adulto. La forma infantile può presentare insorgenza nel periodo neonatale, con sintomatologia grave da distress respiratorio o scompenso cardiaco, o durante l'infanzia con sintomi quali: infezioni respiratorie ricorrenti, facile affaticamento, dispnea ed insufficienza cardiaca. La forma dell'adulto decorre solitamente in maniera del tutto asintomatica risultando spesso reperto occasionale.

Per quanto riguarda gli esami strumentali l'ECG risulta aspecifico con segni di sovraccarico delle sezioni destre o blocco di branca destro incompleto, la radiografia del torace presenta aspetti simili a quelli del DIA con arco polmonare prominente. Come per il ritorno venoso polmonare anomalo totale l'Angio-TC e la Risonanza Magnetica rappresentano metodiche ottimali per lo studio delle strutture vascolari.

Nel ritorno venoso polmonare anomalo parziale la correzione chirurgica risulta indicata per i pazienti sintomatici con ampi flussi polmonari, insufficienza congestizia o ipertensione polmonare.

Una forma particolare di ritorno venoso polmonare anomalo parziale è la Sindrome della scimitarra, che vede la sua genesi in un disordine di sviluppo della gemma polmonare primitiva in una fase molto precoce dell'embriogenesi. La sindrome della scimitarra presenta un'incidenza di 1-3 / 100.000 nati per anno, con incidenza quasi doppia nel sesso femminile.

Dal punto di vista anatomico si caratterizza per un ritorno venoso anomalo della vena polmonare destra a livello della vena cava inferiore, con tipico aspetto incurvato a scimitarra, associato ad ipoplasia del polmone e dell'arteria polmonare di destra e destroposizione del cuore.

Clinicamente se ne distinguono una forma infantile in cui i sintomi compaiono già nei primi mesi di vita (ritardo di crescita, tachipnea, infezioni polmonari ricorrenti, scompenso cardiaco, ipertensione polmonare) e che risulta associata ad altre cardiopatie congenite (DIA, PDA, DIV, stenosi vene polmonari), e una forma bambino/adulto caratterizzata da sintomi più lievi (infezioni polmonari ricorrenti, dilatazione delle sezioni destre, lieve incremento della pressione polmonare) e che talvolta decorre asintomatica.

Caratteristico è il reperto radiografico con il segno della scimitarra, il polmone dx ipoplastico e la destroposizione del cuore<sup>6</sup>. La TC Torace consente di analizzare l'anatomia delle strutture vascolari, dell'albero bronchiale e le camere cardiache, analisi consentita anche dalla risonanza magnetica che permette inoltre il calcolo dello shunt sn-dx.

La correzione chirurgica risulta indicata nelle forme infantile e del bambino/adulto nel caso in cui sia sintomatica, o in presenza di significativo shunt e  $Q_p/Q_s > 1.5$ .

La fistola artero-venosa polmonare è rappresentata da un'anomala connessione vascolare intrapolmonare<sup>7</sup> tra un'arteria e una vena polmonare senza l'interposizione del letto capillare. Presenta un'incidenza di 38 / 100.000 individui con un rapporto maschi femmine ~ 1:1,8.

Il quadro clinico è determinato dallo shunt dx-sn intrapolmonare con sintomi quali: dispnea e cianosi. All'Esame Obiettivo è possibile rilevare un soffio a livello dello shunt, specialmente durante l'inspirazione in assenza di alterazioni del polso, pressione arteriosa, pressione venosa, gittata cardiaca. Inoltre dimensioni cardiache ed ECG risultano normali.

Dal punto di vista strumentale la radiografia del torace mostra aree radiopache

omogenee, non calcifiche, con margini periferici non regolari, TC, RM e angiografia permettono di evidenziare in maniera accurata la lesione.

Il trattamento può essere rappresentato dall'asportazione della fistola mediante lobectomia polmonare o in alternativa si può fare ricorso a manovre di embolizzazione.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: An epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Progr Pediatr Cardiol* 2003; 18: 111-21. DOI: 10.1016/S1058-9813(03)00084-5.
2. Dyer KT, Hlavacek AM, Meinel FG, et al. Imaging in congenital pulmonary vein anomalies: the role of computed tomography. *Pediatr Radiol* 2014; 44: 1158–68.
3. Rauh N, Gurley J, Saha S. Contemporary Management of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Int J Angiol* 2017; 26: 205–11.
4. Braun SD, Platzek I, Danowski D, et al. Clinical Relevance of Computed Tomography Pulmonary Venography. *Heart, Lung and Circulation* 2016; 25: 1154–63.
5. Yoshimura N, Fukahara K, Yamashita A, et al. Surgery for total anomalous pulmonary venous connection: primary sutureless repair vs. conventional repair. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65: 245-51. DOI 10.1007/s11748-017-0769-x.
6. Çiçek S, Arslan AH, Ugurlucan M, Yildiz Y, Ay S. Scimitar Syndrome: The Curved Turkish Sabre. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2014; 17: 56-61.
7. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94: 835-48.

Dott. Stefano Tolone, Casa di Cura Sant'Anna Pomezia, Roma

Per la corrispondenza: Ste.tolone@libero.it

# Cardiochirurgia nelle cardiopatie congenite e implicazioni polmonari

## A. Amodeo

In Italia ogni anno circa 4000 bambini nascono con cardiopatie congenite e di questi circa la metà ha bisogno di un intervento chirurgico.

Le malformazioni più frequenti sono: Div (25-30%), Dia (6-12%), persistenza dotto di Botallo (6-12%). La coartazione aortica e la tetralogia di Fallot sono le malformazioni più gravi e urgenti.

Un cuore si considera normale se ha 2 circoli in serie, non ostruiti, non comunicanti tra loro e serviti da 2 pompe atrioventricolari distinte. In un cuore normale circola la stessa quantità di sangue nelle sezioni destre e sinistre ( $Q_p/Q_s=1$ ).  $Q_p$  (flusso polmonare)  $Q_s$  (flusso sistemico).

## Fisiopatologia

I principi fisiopatologici alla base delle cardiopatie congenite sono lo shunting, il mixing, lo streaming.

Nello shunt sx-dx  $Q_p/Q_s >1$  (iperafflusso polmonare). Si ha nel DIA tra sx e dx, nel DIV tra sx e dx o per comunicazione tra circolo aortico e polmonare. (CONTROLLARE!)

Nello shunt dx-sx  $Q_p/Q_s <1$  (ipoafflusso polmonare, come nella Tetralogia di Fallot).

Per mixing si intende il mescolamento del sangue che si ha in caso di circolazione parallela come nella Trasposizione dei grossi vasi, in cui l'aorta origina da dx e la polmonare da sx, con presenza di sede di mixing.

Lo streaming si ha in caso di circolazione con camera comune, come nel caso di cuore univentricolare.

## Classificazione clinica

Le cardiopatie congenite si classificano in:

- cardiopatie da iperafflusso polmonare
- cardiopatie da ipoafflusso polmonare

## Cardiopatie da iperafflusso polmonare

### Difetti del setto interatriale (DIA)

Il difetto interatriale si può classificare sulla base della sede dello shunt in:

- tipo Ostium secundum: parte centrale
- tipo Ostium primum: parte inferiore
- tipo Seno venoso: o vicino alla vena cava inferiore o in alto sotto l'orifizio della cava superiore.

Lo shunt che si determina causa: sovraccarico di volume in atrio dx, ventricolo dx e arteria polmonare, anche se il ventricolo dx tollera bene il sovraccarico di volume perché deve pompare a bassa pressione.

Il soffio è dato, non dal passaggio del sangue attraverso il DIA, ma dalla stenosi polmonare relativa.

Il DIA è spesso asintomatico, si apprezza soffio sistolico in secondo spazio intercostale e secondo tono sdoppiato. La correzione è chirurgica o trans-catetere (se DIA di piccole dimensioni).

#### Difetti del Setto Interventricolare (**DIV**)

Il setto interventricolare è costituito da una porzione membranosa e da una muscolare.

La porzione muscolare è a sua volta distinta in tre parti: porzione di entrata, inlet, posteriore, che separa le valvole atrio ventricolari; porzione apicale trabecolata; porzione infundibolare, outlet, anteriore che separa le valvole semilunari.

In base alla sede distinguiamo quattro tipi di DIV:

- perimembranoso
- muscolare
- posteriore
- infundibolare.

L'entità dello shunt dipende dall'entità del difetto e dalle resistenze arteriolari polmonari.

Nel DIV è importante la possibilità di sviluppare una vasculopatia polmonare ipertensiva, va quindi sempre considerato il gradiente trans-DIV (DIV restrittivi).

Nei DIV non restrittivi  $PVd = PVs$  e il rapporto tra le P è inversamente proporzionale ai rapporti tra le resistenze.

IL DIV causa: sovraccarico di V del ventricolo sx, iperafflusso polmonare, compromissione della gittata cardiaca.

In età neonatale si apprezza soffio simile al normale perché le P polmonari sono ancora normali. Nei primi mesi di vita si evidenziano segni di scompenso cardiaco, ritardo di crescita e frequenti infezioni broncopolmonari. Dopo un anno, i segni di scompenso

cardiaco si riducono perché si riduce lo shunt sx-dx e diventa bidirezionale. Nelle fasi avanzate è preponderante la vasculopatia polmonare con cianosi e ridotta funzione ventricolare. Ricordiamo che i segni di scompenso cardiaco nel bambino sono diversi dall'adulto, in particolare essi sudano dal capillizio e allentano la poppata.

All'ECG segni di sovraccarico prima sx e poi biventricolare, all'Rx torace cardiomegalia.

Il trattamento prevede nella quasi totalità dei pazienti la chiusura chirurgica con patch.

### **Pervietà del Dotto di Botallo**

Può essere isolata o associata ad altre cardiopatie congenite, c'è iperafflusso polmonare e si determina sovraccarico sx, aumento P atriale sx, insufficienza mitralica secondaria, aumento P arteria polmonare e scompenso cardiaco.

I sintomi dipendono dalla grandezza del dotto, se è grande vi saranno segni di insufficienza cardiaca e soffio in regione infraclavicolare sx.

Il trattamento prevede o la chiusura in emodinamica (dotti piccoli) o la legatura chirurgica.

### **Canale atrioventricolare**

Complesso difetto anatomico che raggruppa due morfologie:

- Canale atrioventricolare parziale
- Canale atrioventricolare comune persistente completo
- Canale atrioventricolare intermedio.

Il CAV parziale è caratterizzato dalla presenza di un DIA tipo ostium primum associato ad un cleft del lembo anteriore mitralico. Il Canale atrioventricolare intermedio è uguale al CAV p a cui si aggiunge un DIV perimembranoso ma con orifizi valvolari separati. Il CAV totale è caratterizzato da un CAV parziale associato ad un DIV tipo inlet e una valvola atrioventricolare unica.

Quest'ultimo, secondo la classificazione di Rastelli, si suddivide in Tipo A: No bridging dell'emilembo anteriore delle corde sul setto interventricolare; Tipo B: Bridging parziale con corde su papillare anomalo in Vdx o pap.mediale dx; Tipo C: Bridging totale e inserzione delle corde sul papillare anteriore Vdx.

Molto spesso associato a sindrome di Down, conseguenze emodinamiche di questa malformazione sono in ultima analisi determinate dal combinarsi di tre fenomeni:

- Shunt a livello atriale

- Shunt a livello ventricolare
- Insuff. delle valvole atrioventricolari comuni.

Nel CAP la terapia chirurgica consiste nella chiusura dell'ostium primum con patch e chiusura del cleft mitralico (eseguito in età scolare).

Nel CAC la terapia chirurgica richiede la chiusura della comunicazione interventricolare, la ricostruzione di due valvole atrioventricolari separate e continenti, la chiusura della comunicazione atriale (deve essere eseguito tra il 6° e il 12° mese di vita).

Prof. Antonio Amodeo Cardiocirurgia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,  
Roma

Per la corrispondenza: [antonioamodeo@yahoo.it](mailto:antonioamodeo@yahoo.it)

# Aritmie cardiache e implicazioni polmonari

## A. Avella

Le diverse alterazioni del ritmo cardiaco, siano esse tachiaritmie, bradiaritmie o semplici manifestazioni extrasistoliche, possono produrre manifestazioni cliniche, soggettive ed oggettive, di gravità estremamente variabile quali:

Assenza di sintomi	Angina
Palpitazione	Vertigini
Astenia/Affaticabilità	Presincope/Sincope
Dispnea/Scompenso cardiaco	Morte Improvvisa

Alcune di tali manifestazioni cliniche appaiono direttamente o indirettamente riconducibili ad uno sfavorevole impatto dell'aritmia in corso sulla funzione respiratoria. In particolare la dispnea, sia parossistica che persistente, può spesso essere correlabile a diverse tipologie di aritmia.

### Bradiaritmie

Classificazione:

- a) Disfunzione sinusale (bradicardia sinusale, arresto sinusale, incompetenza cronotropa)
- b) Alterata conduzione AV (BAV I grado, BAV II grado Mobitz 1 e 2, BAV avanzato, BAV III grado)

Implicazioni polmonari:

Bradiaritmie di grado lieve-moderato: solitamente non risultano responsabili di disturbi respiratori rilevanti, per quanto una significativa incompetenza cronotropa tenda a manifestarsi con ridotta tolleranza allo sforzo e con dispnea.

Bradiaritmie di grado severo: sono potenziali cause di marcata instabilità clinica, possono destabilizzare preesistenti condizioni di disfunzione ventricolare compensata con conseguente comparsa di gradi variabili di dispnea cardiogena.

### Tachiaritmie sopraventricolari

Classificazione:

Tachiaritmie atriali

Battiti prematuri

Tachicardia atriale (ectopica, da rientro intra-atriale)

Tachicardia sinusale inappropriata

Flutter atriale

Tipico: istmo-dipendente (antiorario, orario)

Atipico: post chirurgico, atriale sinistro

Fibrillazione atriale

Tachiaritmie da rientro giunzionale (nodo AV)

Tachicardia da rientro nel nodo AV di tipo comune

Tachicardia da rientro nel nodo AV di tipo non-comune

Tachiaritmie da rientro atrioventricolare

Tachicardia nella sindrome di WPW ortodromica o antidromica

Tachicardia da via accessoria occulta

Tachicardia reciprocante giunzionale permanente

#### Implicazioni polmonari delle TPSV:

Se non associate a rilevante cardiopatia strutturale, le TPSV solitamente non comportano sintomatologia respiratoria maggiore, con parziale eccezione della TRNAV di tipo comune che implica la contemporanea attivazione atrio-ventricolare.

Tuttavia, se responsabili di elevata FC in associazione ad alterazione significativa della funzione sistolica e/o diastolica ventricolare sinistra, le TPSV possono indurre dispnea cardiogena di grado variabile e potenzialmente ingravescente fino all'edema polmonare acuto.

#### Implicazioni polmonari di flutter e fibrillazione atriale:

Sia FA che FLA possono essere responsabili di sintomatologia respiratoria di grado variabile e potenzialmente ingravescente fino all'edema polmonare acuto, in particolare nelle seguenti condizioni:

1. Elevata risposta ventricolare
2. Coesistente cardiopatia strutturale o valvolare con significativa disfunzione ventricolare sinistra sistolica e/o diastolica

Altre possibili correlazioni tra FA e disfunzione respiratoria:

Dispnea post-ablazione di FA: un particolare tipo di dispnea, ad esordio esclusivamente successivo ad una procedura di ablazione per FA, può essere imputabile ad una stenosi reattiva di una o più vene polmonari. L'incidenza di questa complicanza maggiore si è notevolmente ridotta nel corso degli anni, con l'evoluzione delle tecniche ablativo, passando dal 15-20% delle prime casistiche ad un'incidenza odierna dell'1-2% .

Dispnea in pneumopatia cronica da embolizzazione silente ripetuta: una dispnea di diversa eziologia ma sempre correlabile ad un contesto aritmico sopraventricolare è quella che può realizzarsi quando una situazione di FA/FLA ricorrente o persistente ma asintomatica, non opportunamente trattata con terapia anticoagulante, provoca una ripetuta embolizzazione polmonare in rami periferici che subdolamente evolve in una patologia cronica polmonare di tipo restrittivo.

## **Aritmie ventricolari**

Classificazione:

Aritmie ventricolari idiopatiche (BEV/TV) a partenza da:

Tratto di efflusso VD/VS

Seni aortici di Valsalva

Fascicoli della branca sinistra

Anelli mitralico e tricuspide

Muscoli papillari

Siti ventricolari epicardici prossimi al sistema venoso coronarico

Aritmie ventricolari (BEV/TV/FV) associate a cardiopatie strutturali:

CI, CMPI, CMPD, CMPA, CMPR, Miocarditi , ecc.

Aritmie ventricolari (BEV/TV/FV) associate a canalopatia/sindrome aritmica ereditaria:

S. Brugada, S. QT lungo, S. QT corto, ecc.

### Implicazioni polmonari delle tachicardie ventricolari:

Le TV idiopatiche solitamente non comportano sintomatologia respiratoria rilevante.

Al contrario, le TV associate a cardiopatia strutturale possono essere responsabili di gradi variabili di disfunzione respiratoria acuta.

In presenza di marcata disfunzione ventricolare sinistra sistolica (CMP-Dilatativa) e/o diastolica (CMP-Ipertrofica), una dispnea cardiogena può essere causata anche da una TV non particolarmente rapida.

### **Cardiomiopatia Dilatativa Aritmia-Dipendente**

Definizione: dilatazione e disfunzione sistolica prevalentemente ventricolare sinistra, ma talvolta biventricolare, associata a tachiaritmie croniche atriali o ventricolari. E' una forma di scompenso cardiaco solitamente reversibile una volta ottenuto il controllo della tachiaritmia.

Possibili cause:

Fibrillazione atriale

Flutter atriale

Tachicardia atriale ectopica

Tachicardia giunzionale reciprocante permanente

Tachicardia ventricolare idiopatica iterativa

Extrasistolia ventricolare frequente idiopatica

### Implicazioni polmonari:

Dispnea aritmogena acuta o cronica in CMPD aritmia-dipendente: nota soprattutto come tachicardia-dipendente, questa persistente disfunzione ventricolare, prevalentemente sinistra ma talvolta bi-ventricolare, può essere imputabile anche a frequente extrasistolia ventricolare. Elemento comune alle diverse aritmie potenzialmente responsabili è la prolungata tachicardia/extrasistolia ventricolare in assenza di adeguato trattamento farmacologico o non farmacologico. Entro un certo limite temporale tale condizione può regredire parzialmente o completamente dopo l'istituzione di un adeguato trattamento.

Considerazioni finali riguardanti alcuni farmaci antiaritmici di uso comune e loro possibili effetti secondari sfavorevoli, diretti o indiretti, sulla funzione respiratoria:

- Flecainide: marcato effetto inotropo negativo. Evitarne l'uso in caso di preesistente storia o sospetto clinico di insufficienza cardiaca. Controindicata in presenza di severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra, con o senza storia di pregressa insufficienza cardiaca.
- Propafenone: moderato effetto inotropo negativo in parte dovuto ad un'attività di tipo beta-bloccante non selettiva. Controindicata in presenza di severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra con o senza storia di pregressa insufficienza cardiaca.

Da evitare anche in pazienti con storia di broncospasmo, associato o meno a BPCO.

- Amiodarone: Può causare una severa tossicità polmonare con l'aspetto radiografico di una polmonite interstiziale, potenzialmente responsabile di un'insufficienza respiratoria di tipo restrittivo. Indicato almeno un controllo radiologico annuale in corso di terapia continuativa. Complicanza rara con dosaggi < 400 mg/giorno, se rilevata in tempo può regredire con la sospensione del farmaco. Può rispondere alla terapia steroidea.
- Sotalolo: Dotato di azione beta-bloccante non selettiva. Limitarne l'uso in pazienti con storia di broncospasmo associato o meno a BPCO.
- Adenosina: Dotata di azione collaterale di tipo broncocostrittivo. Da evitare in pazienti con storia di broncospasmo associato o meno a BPCO.

Dott. Andrea Avella Responsabile UOS di Cardioaritmologia, UOC di Cardiologia 1, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [aavella@scamilloforlanini.rm.it](mailto:aavella@scamilloforlanini.rm.it)

## I Traumi Toracici

**M. G. Mastromarino\*, F. Carleo, A. R. De Massimi, A. R. Forcione\*\*, E. Del Grande\*\*\*, A. Cortese\*\*\*\*, G. Cardillo\*\***

Si definiscono traumi toracici le lesioni traumatiche che interessano la parete toracica e/o gli organi contenuti all'interno del torace. Attualmente, costituiscono ancora la seconda causa di mortalità traumatica dopo il trauma cranico<sup>1</sup>. Si distinguono le ferite del torace, o traumi penetranti, dai traumi chiusi. Il drenaggio pleurico rappresenta il gesto iniziale e fondamentale della gestione di questi traumi, di cui riassume, il più delle volte, il trattamento. Un intervento chirurgico è necessario solo nel 5-30% dei casi<sup>2</sup>.

I traumi chiusi hanno spesso delle ripercussioni maggiori, il che spiega una morbilità ed una mortalità più elevate rispetto ai traumi penetranti. Nella gran parte dei casi sono causati da un urto diretto o da un meccanismo di decelerazione improvvisa.

Le ferite penetranti del torace si distinguono in ferite da arma bianca, da proiettile e da meccanismo di impalamento, dove l'agente vulnerante è fisso e il corpo vi è scaraventato sopra.

La gestione immediata di un trauma toracico si basa sui principi abituali della gestione di un politraumatizzato. È indispensabile differenziare fin dall'inizio il malato stabile dal malato instabile dal punto di vista emodinamico e/o respiratorio.

Nel caso di un malato instabile le ultime linee guida dell'American Society of Anesthesiologists (ASA)<sup>3</sup> raccomandano l'esecuzione di una radiografia del torace e di un'ecografia pleuro-polmonare associata all'ecografia FAST (focused assessment with sonography for trauma) per la diagnosi di pneumotorace, emotorace e per la valutazione di eventuali versamenti pericardici. Nel caso di un malato stabile la tomografia computerizzata (TC) del torace con mezzo di contrasto costituisce l'esame di riferimento per la diagnosi completa delle lesioni toraciche post-traumatiche<sup>4-5</sup>. Nel contesto dei traumi gravi, la TC toracica si integra, ovviamente, nell'ambito di un protocollo TC total-body.

I traumi del torace si distinguono in:

- Lesioni parietali (sterno e coste);
- Lesioni pleuriche (pneumotorace, emotorace, emo-pneumotorace);
- Rottura diaframmatica;
- Lesioni viscerali (contusione polmonare, rottura tracheo-bronchiale, lesioni esofagee);
- Lesioni cardiovascolari.

### Lesioni parietali

Le lesioni parietali sono presenti in più dell'80% dei traumi toracici chiusi<sup>2, 6</sup>. Le fratture costali singole non necessitano di trattamento chirurgico, a meno che non siano associate a lesioni endo-toraciche. Le fratture multiple di coste con lembo toracico sono definite come dei segmenti di parete dissociati dal resto della gabbia toracica, con almeno

tre fratture consecutive su piani diversi su due zone. Il trattamento dei **lembi fissi** si basa principalmente sul mantenimento di una ventilazione efficace, attraverso l'ossigenoterapia o una ventilazione non invasiva (VNI). I lembi mobili, invece, si introflettono durante l'inspirazione e protrudono durante l'espirazione, causando un quadro di **flail chest** con "respiro paradossale", spesso causa di insufficienza respiratoria acuta che necessita di una ventilazione invasiva<sup>6</sup>. In caso di difficoltà di svezzamento da quest'ultima è indicata la fissazione chirurgica (osteosintesi) delle fratture costali multiple. L'osteosintesi trova indicazione anche nelle lesioni parietali importanti con apertura della cavità pleurica e perdita di sostanza, dovute a lesioni da schegge o da arma da fuoco.

Le **fratture isolate dello sterno** si riscontrano in occasione di un trauma anteriore diretto e l'eventuale esistenza di una lesione cardiaca e/o vascolare sottostante deve essere indagata. In caso di frattura completa l'esecuzione di un ecocardiogramma e della TC del mediastino risulta mandatoria. Nella maggior parte dei casi l'osteosintesi non è indicata; questa riguarda meno del 5% dei pazienti, in caso di fratture complesse e fortemente scomposte<sup>7</sup>.

### **Lesioni pleuriche**

Lo **pneumotorace** è definito come la presenza di aria nello spazio pleurico con collasso polmonare. Può rappresentare un'emergenza medica in caso di meccanismo a valvola, all'origine di un progressivo incremento della pressione intratoracica (pneumotorace iperteso) che causa ipotensione acuta fino ad un quadro di shock. Il trattamento cardine è costituito dal posizionamento di un drenaggio pleurico, salvo che per scollamenti pleurici inferiori a 2 cm. In questi casi risultano sufficienti l'ossigeno-terapia ed il monitoraggio clinico<sup>8</sup>.

L'**emotorace**, ovvero la presenza di sangue all'interno del cavo pleurico, è secondario a lacerazioni vascolari. Se di modesta entità (tra 200 e 300 ml), senza instabilità respiratoria e/o cardiovascolare, si procede ad osservazione clinica e monitoraggio radiologico. Se di entità maggiore, vi è l'indicazione ad evacuare il versamento mediante il posizionamento di un drenaggio toracico. Ciò è necessario a causa dell'impossibilità di riassorbimento spontaneo, dell'alterazione dell'ossigenazione secondaria ai disturbi ventilatori indotti e per prevenire conseguenze funzionali o infettive future<sup>9</sup>. In caso di sanguinamento intratoracico attivo con instabilità emodinamica, evacuazione di più di 1500 ml di sangue al momento del posizionamento del drenaggio o portata superiore a 200 ml/ora vi è l'indicazione ad un intervento chirurgico esplorativo<sup>10</sup>.

### **Rottura diaframmatica**

Corrisponde ad una comunicazione post-traumatica tra torace e addome, secondaria ad una rottura a tutto spessore del diaframma. A destra, la massa epatica svolge un ruolo protettivo, pertanto le rotture più frequenti (75%) si verificano a sinistra<sup>11</sup>. La comunicazione tra queste due cavità porta ad una progressiva erniazione dei visceri addominali (normalmente sottoposti a una pressione positiva) all'interno della cavità toracica (a pressione negativa). Il rischio è l'evoluzione verso l'insufficienza respiratoria o lo strozzamento dei visceri. Il trattamento è chirurgico nella totalità dei casi ed è volto a riparare la breccia diaframmatica ed eventuali lesioni viscerali associate.

## Lesioni viscerali

La lesione viscerale post-traumatica più comune è la **contusione polmonare**, la quale è responsabile di una vasta gamma di manifestazioni cliniche che possono variare dalla totale asintomaticità all'insufficienza respiratoria severa.

Le **ferite polmonari** da trauma penetrante o arma da fuoco, se minime, richiedono un trattamento conservativo con posizionamento di drenaggio pleurico. L'esplorazione chirurgica è indicata in caso emotorace massivo associato, paziente emodinamicamente instabile o perdita aerea persistente dal drenaggio. Per ferite superficiali una semplice sutura risulta sufficiente, mentre per ferite profonde si rende necessaria un'exeresi della porzione parenchimale interessata.

Complicanza più rara dei traumi toracici è la **rottura tracheo-bronchiale**; essa corrisponde ad una lesione tracheale o dei grossi bronchi con conseguente fuoriuscita di aria nel mediastino. Questa lesione può rappresentare un'emergenza vitale per ostruzione tracheale, pneumotorace iperteso o shock emorragico. I segni principali suggestivi sono un'emottisi importante, uno pneumomediastino e un enfisema sottocutaneo cervico-toracico. La fibroscopia tracheo-bronchiale costituisce l'esame di riferimento. Essa permette non solo di porre la diagnosi, ma anche, in un paziente intubato, di posizionare la sonda di intubazione a valle della rottura<sup>12</sup>. Il trattamento viene effettuato dopo aver ottenuto il controllo delle vie aeree e dipende dalla sede e dall'estensione della lesione. Le lesioni mucose minime, poco sintomatiche ed occupanti meno di un terzo della circonferenza tracheale possono cicatrizzare spontaneamente, senza la necessità di un intervento chirurgico<sup>13</sup>.

Le **lesioni cardio-vascolari** sono osservate molto raramente nella pratica clinica poiché, in genere, rapidamente mortali. Si stima, infatti, che più del 90% dei pazienti che presentano una ferita cardiaca o dei grossi vasi intratoracici muoia sul posto o durante il trasporto in ospedale<sup>14</sup>.

Manovre di rianimazione cardiopolmonare a torace aperto, sebbene gravate da un elevatissimo tasso di mortalità, sono raccomandate e standardizzate nei paesi anglosassoni<sup>15</sup>; in Europa la loro pratica è quasi assente, soprattutto in ambiente pre-ospedaliero.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185-93.
2. Bergeron E, Lavoie A, Belcaid A. Surgical management of blunt thoracic and abdominal injuries in Quebec: a limited volume. *J Trauma* 2007; 62: 1421-6.
3. American Society of Anesthesiologists (ASA). Statement of Principles: Trauma Anesthesiology 2013. [http://www.asahq.org/~media/sites/asahq/files/public/resources/s\\_tandards-guidelines/statement-of-principles-trauma-anesthesiology.pdf](http://www.asahq.org/~media/sites/asahq/files/public/resources/s_tandards-guidelines/statement-of-principles-trauma-anesthesiology.pdf).
4. Scaglione M, Pinto A, Pedrosa I, Sparano A, Romano L. Multi-detector row computed tomography and blunt chest trauma. *Eur J Radiol* 2008; 65: 377-88.

5. Exadaktylos AK, Sclabas G, Schmid SW, Schaller B, Zimmermann H. Do we really need routine computed tomographic scanning in the primary evaluation of blunt chest trauma in patients with "normal" chest radiograph? *J Trauma* 2001; 51: 1173-6.
6. Pettiford BL, Luketich JD, Landreneau RJ. The management of flail chest. *Thorac Surg Clin* 2007; 17: 25-33.
7. Velissaris T, Tang AT, Patel A. Traumatic sternal fracture: outcome following admission to a Thoracic Surgical Unit. *Injury* 2003; 34: 924-7.
8. Olland A, Renaud S, Reeb J, et al. Trattamento chirurgico dei traumi chiusi del torace e tecnica dell'osteosintesi costale. *EMC -Tecniche chirurgiche - Torace* 2017; 21: 1-11. [42-445-A]. [www.em-consulte.com/it](http://www.em-consulte.com/it).
9. Watkins JA, Spain DA, Richardson JD, Polk HC. Empyema and restrictive pleural processes after blunt trauma: an under-recognized cause of respiratory failure. *Am Surg* 2000; 66: 210-4.
10. Hoth JJ, Scott MJ, Bullock TK, Stassen NA, Franklin GA, Richardson JD. Thoracotomy for blunt trauma: traditional indications may not apply. *Am Surg* 2003; 69: 1108-11.
11. Mihos P, Potaris K, Gakidis J, et al. Traumatic rupture of the diaphragm: experience with 65 patients. *Injury* 2003; 34: 169-72.
12. Berend M, Jahandiez V, Wallet F, Hacquard H, Tronc F, David JS. Management of tracheobronchial ruptures. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29: 491-3.
13. Gabor S, Renner H, Pinter H, et al. Indications for surgery in tracheobronchial ruptures. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 399-404.
14. Campbell NC, Thomson SR, Muckart DJ. Review of 1198 cases of penetrating cardiac trauma. *Br J Surg* 1997; 84: 1737-40.
15. Hopson LR, Hirsh E, Delgado J. Guidelines for withholding or termination of resuscitation in prehospital traumatic cardiopulmonary arrest: joint position statement of the National Association of EMS Physicians and the American College of Surgeons Committee on Trauma. *J Am Coll Surg* 2003; 196:106-12.

\*Maria Giovanna Mastromarino, U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

\*\*Francesco Carleo, Alessia R. De Massimi, Anna Rita Forcione, Giuseppe Cardillo, U.O.C. Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

\*\*\*Enrica Del Grande, U.O.C. Chirurgia Generale e d'Urgenza, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

\*\*\*\*Andrea Cortese, U.O.C. Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [GCardillo@scamilloforlanini.rm.it](mailto:GCardillo@scamilloforlanini.rm.it)

## **ECM: Cuore e Polmone 2018**

Presidente: Giovanni Minardi

Direzione Scientifica: Giuseppe Munafò

Corresponsabili Scientifici: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Peliti

---

**Seconda giornata: Il Polmone malato e il Cuore**

**27 marzo 2018**

Moderatori: Giovanni Galluccio, Franco Pasqua, Patrizia Scavalli

### **Lettura Magistrale: Antibioticoresistenza. Corretto management in Pneumologia**

**A. M. Altieri**

La scoperta degli antimicrobici è stata un successo senza precedenti per la Medicina e la Società tutta; infatti meno di un secolo fa si moriva per malattie infettive che sono oggi perfettamente trattabili. I moderni risultati medici come la chirurgia maggiore, il trapianto di organi o la chemioterapia antitumorale non sarebbero possibili senza l'esistenza di trattamenti antimicrobici efficaci. Tuttavia, i nuovi meccanismi di antibioticoresistenza che stanno emergendo e diffondendosi a livello globale, minacciano le nostre capacità di trattare le malattie infettive in modo corretto, causando un prolungamento della malattia, disabilità e morte, aumentando in tal modo il costo dell'assistenza sanitaria.

Secondo una recente indagine della rivista "The Economist" nel 2050 le infezioni batteriche causeranno circa 10 milioni di morti ogni anno, superando i decessi per tumore (8,2 milioni), diabete (1,5 milioni), incidenti stradali (1,2 milioni) con una previsione di costi che potrebbe superare i 100 trilioni di dollari. Considerazione ben triste questa, se si pensa che Fleming ricevette il premio Nobel per la medicina nel 1945 per aver scoperto nel 1928 la penicillina. Ma già nel 1895 il capitano medico della Regia Marina Militare Italiana, Vincenzo Tiberio, aveva pubblicato sugli Annali di Igiene Sperimentale, una rivista edita solo in italiano, il suo lavoro sulle proprietà antibatteriche delle muffe, tra cui il *Penicillium glaucum*. Tiberio aveva sperimentato l'azione battericida degli estratti acquosi delle colture sia in vivo, su cavie e conigli, sia in coltura su stafilococco, sul batterio del tifo, carbonchio e colera.

Negli anni successivi videro la luce Cloramfenicolo, Aminoglicosidi, Cefalosporine,

Tetracicline e Macrolidi (1950) poi Vancomicina, Chinoloni e Lincosanidi (1960), Trimetoprim-Sulfametossazolo e Rifampicina (1960) infine entrarono in commercio i Fluorchinoloni (1980) aprendo la strada al trattamento della maggior parte delle malattie infettive. Ma già nel 1943 erano presenti ceppi di *Staphylococcus aureus* PEN-R, nel 1967 di *Streptococcus pneumoniae* PEN-R e nel 1983 *Enterococcus faecalis* PEN-R; nel 1960 furono isolati ceppi di *Staphylococcus aureus* MET-R; nel 1992 l'*Enterococcus* spp era VAN-R e nel 1997 lo *Staphylococcus aureus* VAN-I; nel 1998 l'*Enterococcus* spp era SYN-R e nel 2000 l'*Enterococcus* spp era LIN-R. La penicillina, usata per decenni in tutto il mondo per trattare la polmonite, ha raggiunto una resistenza del 51%. Per questo il drastico rallentamento dall'inizio degli anni '80 ad oggi, nello sviluppo di nuovi antibiotici da parte delle industrie farmaceutiche e il crescente riscontro di germi multiresistenti ha destato serissime preoccupazioni nel mondo scientifico, sul prossimo futuro della terapia delle infezioni. Il rischio è quello di avere prognosi peggiori in termini di mortalità e di decorsi complicati oltre che prolungati. La percezione di questo problema, purtroppo, è ancora minima e spesso la convinzione è che il rischio sia solo teorico. L'OMS ha lanciato fin dall'ottobre 2015 il Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)<sup>1</sup> per supportare un piano d'azione globale sulla resistenza antimicrobica. L'obiettivo è sostenere la sorveglianza e la ricerca dell'antibioticoresistenza a livello mondiale al fine di rafforzare e aiutare il processo decisionale e guidare le azioni regionali, nazionali e globali. Il GLASS promuove e sostiene un approccio standardizzato alla raccolta, all'analisi e alla condivisione dei dati dell'antibioticoresistenza a livello globale, incoraggiando e facilitando l'istituzione di sistemi nazionali di sorveglianza in grado di monitorare le tendenze dell'antibioticoresistenza e produrre dati affidabili e comparabili.

Una emergenza nell'emergenza è il gravissimo problema più volte sottolineato dall'OMS circa il riscontro di ceppi di Micobatteri tubercolari resistenti non solo agli antibiotici di prima linea ma anche di seconda linea con l'evidente impossibilità a trattare queste infezioni<sup>2</sup>.

Grecia, Italia e Romania sono i paesi europei dove è stata isolata, in media, la maggior quantità di batteri resistenti agli antibiotici che provocano ogni anno in Europa 4 milioni di infezioni e 37 mila morti. Nei Paesi scandinavi e in Olanda si hanno i tassi più bassi, nell'Europa meridionale i più alti: in sostanza va meglio dove i farmaci si usano di meno<sup>3</sup>. In Italia il livello di resistenza agli antibiotici è tra i più elevati d'Europa con una percentuale di pazienti infetti fra il 7 e il 10% (es. la resistenza di *Klebsiella pneumoniae* ai Carbapenemici da meno del 1% nel 2008 è passata al 34% nel 2013). I microrganismi interessati in maniera rilevante a questo fenomeno sono rappresentati dall'acronimo ESKAPE (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.)<sup>4</sup>. A preoccupare sono soprattutto le stime future che fanno pensare ad un fenomeno in crescita esponenziale legato all'utilizzo indiscriminato di antibiotici dentro e fuori i luoghi di cura, nonché in molti comparti della catena alimentare.

Anche nel nostro Paese ci si è mossi in maniera concreta nell'affrontare questa emergenza ed è del 2 novembre 2017 l'approvazione da parte del Ministero della Salute di concerto con le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del Piano nazionale di contrasto all'Antibiotico Resistenza 2017-2020 (PNCAR)<sup>5</sup>. Gli obiettivi prefissati nel piano sono:

1. la riduzione entro il 2020 del 5% del consumo di antibiotici in ospedale;
2. riduzione del 10% dell'uso sul territorio e del 30% dell'uso in ambito veterinario;
3. riduzione del 10% dell'uso di fluorochinoloni sia in ospedale che sul territorio;
4. la riduzione del 10% della prevalenza di *Staphylococcus aureus* Meticillino-resistente (MRSA) e di Enterobatteri resistenti alle Carbapenemasi (CPE).

La resistenza non è semplicemente una conseguenza dell'uso degli antimicrobici ma parte integrante delle difese dei batteri, indica l'abilità di sopravvivere in un ambiente ostile e l'entità di utilizzo di un antibiotico ne condiziona la prevalenza. Tutto ciò comporta selezione di ceppi mutanti, spesso già durante la terapia, diffusione dei geni di resistenza tra i batteri, diffusione dei ceppi resistenti tra i pazienti in particolare nelle strutture per acuti, nelle lungodegenze e nelle residenze sanitarie assistite, dove il rischio di contagio inter-paziente di microrganismi multiresistenti è molto elevato. La resistenza può essere di due tipi: resistenza intrinseca, una resistenza già presente nel batterio ancora prima di assumere il farmaco, e resistenza acquisita o indotta che si sviluppa nel batterio solo dopo la somministrazione dell'antibiotico. L'abuso e il cattivo uso degli antibiotici hanno favorito lo sviluppo del fenomeno di resistenza acquisita e, più precisamente, l'instaurarsi della resistenza è dovuto a comportamenti sbagliati da parte dei pazienti e dei medici<sup>6</sup>. Per questo è stato introdotto il concetto di appropriatezza terapeutica: per valutare un trattamento essenzialmente dal punto di vista del rapporto costo-beneficio. Nella pratica clinica tale concetto si traduce in un uso appropriato del farmaco, attraverso la correttezza della diagnosi, ovvero l'individuazione corretta del problema clinico nel quale l'efficacia è stata dimostrata e che rappresenta l'indicazione dell'antibiotico. Essa si traduce in scelta del principio attivo, della dose, della durata e della via di somministrazione più opportuni, ma anche attraverso una scelta globale della strategia di utilizzo, che tenga in considerazione l'ecosistema nel suo complesso.

La terapia mirata rappresenta solo una piccola parte del totale delle terapie antibiotiche per diversi motivi: assente o tardivo ricorso agli esami microbiologici, risultati negativi per raccolta di campioni inadeguati o il precedente instaurarsi di terapia antifettiva, mancanza di materiale adatto da inviare in Laboratorio. Nella maggioranza dei pazienti è necessario impostare da subito una terapia empirica, da trasformare in mirata appena possibile. In Pneumologia, così come nella maggior parte delle patologie infettive, vale il concetto di terapia antibiotica empirica. Questi protocolli hanno lo scopo di uniformare i comportamenti prescrittivi dei diversi medici per gruppi di pazienti con caratteristiche omogenee, prima dell'inizio di una terapia mirata, al fine di diminuire un uso improprio degli antibiotici che può determinare: sia l'insorgenza e la diffusione di fenomeni di resistenza, sia la comparsa di effetti collaterali (in primis l'enterite da *Clostridium difficile*). L'obiettivo primario in Pneumologia è permettere la facile identificazione di uno schema terapeutico congruo per scelta della molecola, dosaggio, durata e contenimento degli eventi avversi. Vari sono i fattori da considerare nella scelta della terapia antibiotica empirica appropriata:

- Gravità clinica in rapporto al tipo d'infezione
- Setting di comparsa dell'infezione
- Tipo e sede di infezione (necessità di copertura per *Pseudomonas* spp o MRSA)

- Comorbidità (diabete, BPCO, bronchiectasie etc.)
- Fattori di rischio per patogeni resistenti (colonizzazione con patogeni resistenti, uso di antibiotici nelle settimane/mesi precedenti)
- Dati di sorveglianza locale delle resistenze
- PK/PD dell'antibiotico
- Condizioni fisiopatologiche del paziente che possono incidere sulla variabilità PK dell'antibiotico
- Posologia e modalità di somministrazione dell'antibiotico in rapporto alla sua PK/PD
- Interazioni farmacologiche.

Nella pratica clinica, si può ottimizzare il regime posologico degli antibiotici (dose, via di somministrazione ed intervallo fra le dosi), correlando opportunamente le conoscenze di farmacocinetica e farmacodinamica relative a ciascuna classe di antibiotici (concentrazione o tempo-dipendenti). Esistono ormai numerose dimostrazioni in letteratura che questi indici, in maniera diversa per le varie classi di antibiotici e spesso anche per le molecole della stessa classe, correlano con l'efficacia clinica del trattamento antimicrobico, con l'eradicazione batteriologica, e talora con l'emergenza o la prevenzione della resistenza.

Per questo potrebbe essere richiesta copertura empirica anti-*Pseudomonas* nella neutropenia febbrile del paziente oncologico o per la polmonite associata a ventilazione meccanica o per la febbre di origine indeterminata nel paziente critico mentre generalmente non è richiesta nella polmonite comunitaria. La polmonite grave costituisce un ottimo esempio clinico nel quale la corretta impostazione e la tempestività della terapia empirica iniziale costituiscono fattori decisivi per determinare l'outcome e ridurre la mortalità.

La terapia ed in particolare la durata del trattamento sono un argomento non solo dibattuto ma anche controverso<sup>7, 8</sup>. Le valutazioni microbiologiche delle CAP pre/post trattamento sono scarse o aleatorie e la stessa "risposta clinica" è di difficile definizione per cui non sono utili per definire la durata del trattamento. La presenza di patologie concomitanti e/o batteriemia, la gravità del paziente all'inizio della terapia, il tipo di patogeno in causa sono variabili che rendono difficile la pianificazione e l'attuazione di studi che vogliano confrontare durate tradizionali rispetto a trattamenti più brevi. Si può pensare ad un trattamento di 2-3 settimane per *Mycoplasma* e *Chlamydia*, 21 giorni per *Staphylococcus aureus*, 21 giorni per la *Legionella*, 3-5 gg dopo lo sfebbramento per lo *Pneumococco*<sup>9</sup>. Negli ultimi anni la disponibilità di farmaci con migliore farmacocinetica (lunga emivita, migliore penetrazione tissutale) ha indotto ad esplorare per le CAP la possibilità di trattamenti più brevi. I vantaggi in termini di riduzione delle resistenze sembrano evidenti (il rischio di diventare portatori di pneumococchi a bassa sensibilità alla penicillina aumenta di 3-6 volte per trattamenti prolungati), così come la diminuzione della compliance, degli effetti collaterali e dei costi, in particolare per prevenire la temibile sovrapposizione dell'infezione da *Clostridium difficile* (CD)<sup>10</sup>. Infatti l'uso di fluorochinoloni, cefalosporine e clindamicina altera il microbioma in modo tale da aumentare la suscettibilità alle infezioni da CD. Le linee guida pubblicate dall'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) e dall'*American Thoracic Society* (ATS)<sup>11</sup> nel 2007 raccomandano per la lunghezza del trattamento, invece di indicare a priori una durata

ottimale, introducono il concetto di “stabilità clinica” come criterio di valutazione personalizzato per stabilire quando concludere la terapia antibiotica. Tra i criteri che permettono di stabilire il raggiungimento della stabilità clinica vi sono l'assenza di febbre per 48-72 ore e la stabilità di parametri emodinamici e respiratori<sup>11, 12</sup>.

Nel 2011 le linee guida europee pubblicate dalla task force congiunta European Respiratory Society e European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ERS/ESCMID)<sup>13</sup> hanno aggiunto un ulteriore tassello: l'utilizzo di biomarker, quali la procalcitonina, nel processo decisionale riguardo la sospensione della terapia antibiotica<sup>14</sup>.

La diagnosi di riacutizzazione di BPCO è generalmente basata su un peggioramento acuto del pattern abituale dei sintomi respiratori del paziente: aumento della dispnea, della tosse, dell'espettorato e/o della purulenza dello stesso. Non esiste un biomarker convalidato che dimostri la presenza di riacutizzazione, la causa più comune sembra essere l'infezione delle vie respiratorie da batteri in cui il trattamento antibiotico è in grado di assicurare un piccolo, ma statisticamente significativo miglioramento dei sintomi soprattutto per le forme clinicamente più impegnative. La durata tradizionale è di 7 giorni con equivalenza di successo tra le varie classi di antibiotici utilizzabili: amoxicillina ad alte dosi, amoxiclavulanato, cefalosporine orali di seconda e terza generazione, chinoloni ad attività antipneumococcica, azitromicina e claritromicina<sup>15</sup>. Recentemente il lavoro di J. Wedzicha ha dimostrato per le riacutizzazioni di BPCO l'utilità, anche se con evidenza moderata, del trattamento antibiotico, scelto secondo il locale pattern di sensibilità, in grado di distanziare tra di loro gli episodi di riacutizzazione<sup>15</sup>.

Nell'Antibacterial Agents in Clinical Development. An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis del 2017, l'OMS denuncia che la maggior parte dei farmaci attualmente nella pipeline clinica sono modifiche di classi esistenti di antibiotici già presenti e sono solo soluzioni a breve termine<sup>16</sup>. Infatti il rapporto ha rilevato pochissime potenziali opzioni di trattamento per quelle infezioni resistenti identificate come la più grave minaccia per la salute. A maggio 2017, la pipeline clinica comprendeva un totale di 51 antibiotici (incluse le combinazioni) e 11 biologici diretti verso i patogeni prioritari, compresi il Micobatterio della tubercolosi e il CD. Di questi, 12 dovrebbero essere attivi contro almeno uno dei tre patogeni critici (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacteriaceae*), e sette verso il Micobatterio tubercolare e il CD. Per il momento qualche speranza viene dall'utilizzo di vecchie molecole associate a nuovi scudi o viceversa, introdotti prima per le infezioni dei tessuti molli poi in Pneumologia: Ceftolozano/tazobactam è un'opzione terapeutica efficace contro Gram-negativi, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*; Aztreonam/Avibactam è attivo nei confronti di *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*; Ceftazidime/avibactam ha dimostrato ottima attività nei confronti dei batteri Gram-negativi con altissime percentuali di ceppi sensibili; Ceftobiprole, cefalosporina di 5° generazione, è indicata per CAP, HAP e VAP.

In conclusione, è quindi evidente che non è l'antibiotico in sé a indurre resistenza, ma il modo in cui viene impiegato. Gli autori raccomandano il rispetto dell'indicazione, delle dosi e della durata della terapia. L'appropriatezza dell'utilizzo degli antibiotici di prima

linea, nell'ambito della Medicina generale, è la strategia più idonea per contrastare il fenomeno crescente delle resistenze batteriche e per limitare, di conseguenza, l'altrettanto preoccupante incremento dell'uso di antibiotici di seconda linea in comunità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report Early implementation WHO 2016-17. WHO 2018; 1-164.
2. Falzon D, Schünemann, Harausz E, et al. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Resp J* 2017; 49: 1602308.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu).
4. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 153-63.
5. Ministero della Salute. Piano Nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza (PNCAR) 2017-2020. [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)
6. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c2096.
7. Madaras-Kelly KJ, Burk M, Caplinger C, et al. Total duration of antimicrobial therapy in veterans hospitalized with uncomplicated pneumonia: Results of a national medication utilization evaluation. *JHM* 2016; 11: 832-9.
8. Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1257-65.
9. Aliberti S, Ramirez J, Giuliani F, et al. Individualizing duration of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 45: 191-201.
10. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64: 1-55.
11. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
12. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-S72.
13. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2011) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: E1–E59.
14. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 95-107.
15. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1052-7.

16.WHO. (2017). Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. WHO. <http://www.who.int/iris/handle/10665/258965>.

Prof. Alfonso Maria Altieri, UOC Broncopneumologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [alfoalt@tin.it](mailto:alfoalt@tin.it)

# Interazioni Cuore-Polmone in Ventilazione Artificiale a pressione positiva e negativa: alcuni aspetti fisiopatologici

## C. Mollica

In un precedente lavoro pubblicato sugli Atti della Accademia Lanciaiana<sup>1</sup> si è fatto cenno agli stretti rapporti esistenti tra apparato cardio-vascolare e respiratorio sotto il profilo fisiopatologico; analoghi rapporti - se possibile ancora più stretti - intercorrono tra i suddetti in corso di ventilazione artificiale meccanica (VM).

In questa sede ci si soffermerà sui principali meccanismi fisiopatologici ad essi sottesi.

### Il sistema "cuore-polmoni" in respirazione spontanea

Il corpo umano è composto da due compartimenti funzionali separati dal diaframma: il torace, che contiene il sistema "Cuore-Polmoni", e l'addome.

Il sistema "Cuore-Polmoni" è in realtà una unità funzionale, ove i polmoni, interposti tra cuore destro e sinistro, sono assistiti nella respirazione dalla maggiore/minore negatività della pressione pleurica (Ppl) rispettivamente in fase in/espiratoria, come conseguenza dei movimenti della parete toracica. L'inspirazione è assicurata dal diaframma, oltre che dai muscoli della gabbia toracica (sterno-cleido-mastoidei e scaleni, in particolare); l'espiazione avviene grazie al ritorno elastico del parenchima polmonare ("*lung elastic recoil*"), unitamente alle forze di retrazione della gabbia toracica, allorché siano raggiunti gradi estremi di inflazione della stessa (CPT: Capacità Polmonare Totale).

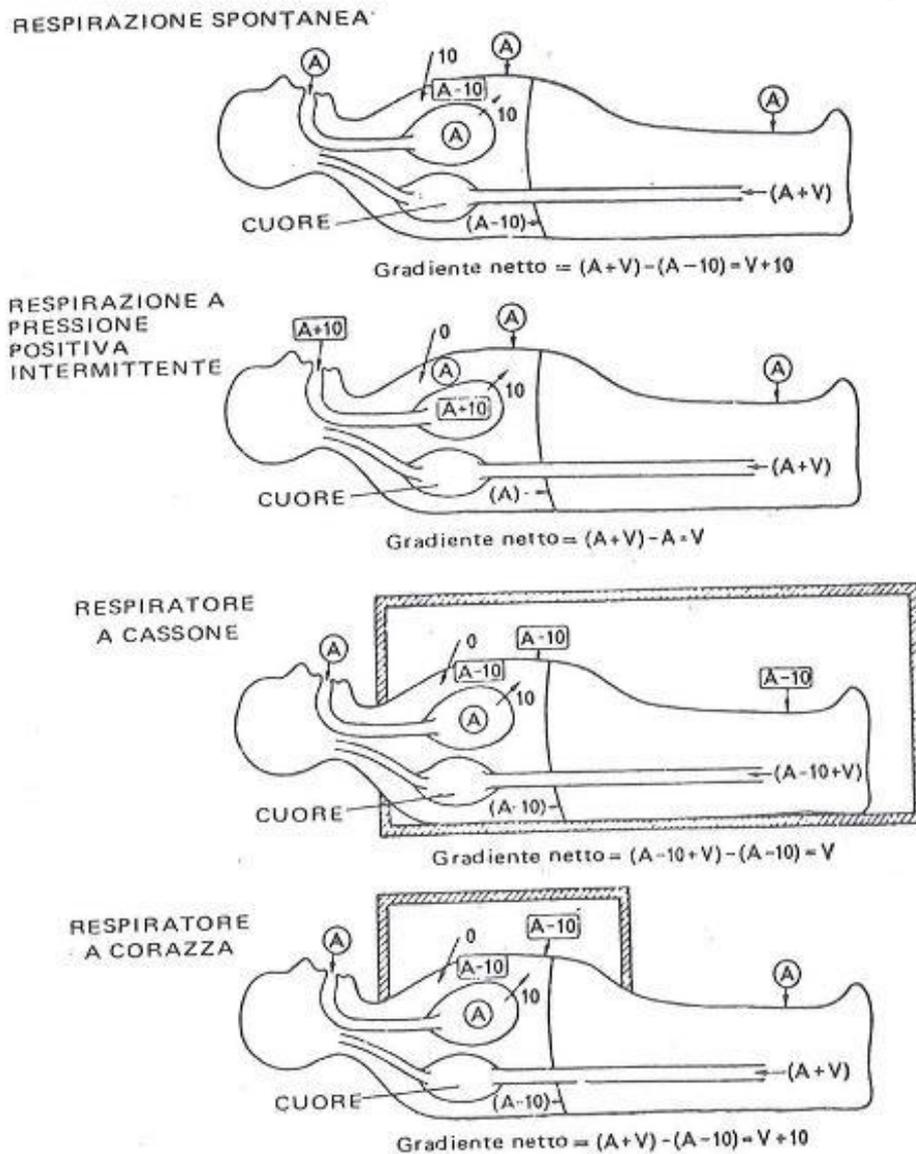
La pressione motrice capace di assicurare l'atto in-espilatorio viene definita Pressione transpolmonare (PtP) ed è la differenza fra la pressione vigente negli alveoli (Palv) e quella pleurica ( Ppl):  $PtP = Palv - Ppl$ .

Durante la respirazione spontanea, Ppl diventa inferiore alla pressione barometrica in inspirazione, mentre si positivizza durante l'espiazione. Il flusso aereo è così assicurato dalle suddette variazioni di pressione intra-toracica: la maggiore negatività intra-toracica in fase inspiratoria produrrà un flusso dalla bocca agli alveoli; viceversa nella fase espilatoria.

I ventricoli destro e sinistro ed i vasi intrapolmonari subiscono gli effetti delle variazioni di pressione in/espilatoria all'interno del torace.

Nel soggetto sano la respirazione ha conseguenze circolatorie minime dovute alle piccole variazioni di Ppl che si verificano nel ciclo respiratorio<sup>2</sup>. Per misurare la Ppl ci si avvale della misurazione della pressione esofagea (Pes) a mezzo di inserimento di un palloncino al terzo inferiore dell'esofago, che riflette la Ppl quando registrata a volume di fine espiazione tranquilla, con estrapolazione del valore medio desunto da misurazioni tra il 40 e l'80% della Capacità Vitale (CV)<sup>3</sup>.

È noto che il ritorno venoso al cuore dx aumenta durante inspirazione per l'effetto combinato della riduzione della pressione intra-toracica e la compressione delle vene del distretto splancnico dovuta alla discesa del diaframma<sup>4</sup> (**Fig. 1**).



Sala L. La ventilazione artificiale. In: Sala L ed, Riabilitazione Respiratoria. II<sup>a</sup> Ed. Padova: Piccin Nuova Libreria, 1989; 309 (con permesso di riprodurre).

Fig. 1. Gradienti pressori ( $\Delta P$ ) vigenti negli alveoli (A), e nelle vene intra- ed extra-toraciche (V) nella respirazione spontanea (RS), nella PPV, nella NPV (in polmone d'acciaio e in corazza). In RS ed in NPV a corazza il  $\Delta P$  netto favorisce il ritorno venoso, essendo assicurato dalla duplice azione della negatività intratoracica e della pressione venosa; in PPV ed in NPV effettuato con respiratore a cassone (polmone d'acciaio) il  $\Delta P$  netto, assicurato dalla sola pressione venosa, si oppone di fatto al ritorno venoso. (*spiegazioni nel testo*).

Il diaframma, infatti, assume al riguardo un ruolo molto importante, come vedremo in corso di Ventilazione a Pressione Negativa (NPV).

È stato infatti ipotizzato che nell'uomo, in fase inspiratoria, il ritorno venoso proveniente dagli arti inferiori si riduca - anziché aumentare - per effetto dell'aumento della pressione endo-addominale. Sotto tale aspetto si è giunti a differenziare la ventilazione diaframmatica - responsabile di una riduzione del ritorno venoso - dalla respirazione assicurata dalla sola gabbia toracica, in grado, quest'ultima, di aumentare il ritorno venoso<sup>5</sup>.

Tale fenomeno è osservabile nei pazienti COPD ("*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*"), ove gli elevati livelli di pressione trans-diaframmatica raggiunti in inspirazione (in respiro spontaneo) causano una riduzione del ritorno venoso, della gittata ventricolare sinistra ("*stroke volume*": SV), della gittata cardiaca ("*Cardiac Output*": CO) e della pressione arteriosa sistemica (PA); il che comporta insorgenza di "polso paradoss"o<sup>6, 7, \*</sup>.

La ventilazione meccanica (VM), sia a pressione positiva che a pressione negativa, agendo sul gradiente di pressione trans-diaframmatica, determina profonde modificazioni nel circolo sistemico, con effetti emodinamici non univoci, verosimilmente legati, questi ultimi, al diverso meccanismo di azione.

Infatti la ventilazione a pressione positiva (PPV) aumenta la PtP poiché incrementa la Palv, riducendo il ritorno venoso - e quindi SV e CO; la NPV aumenta anch'essa la PtP grazie ad un aumento della negatività pleurica (Ppl), in tal modo favorendo il ritorno venoso, SV e CO.

### **Modificazioni emodinamiche in corso di ventilazione a pressione positiva**

Già dalla fine degli anni '30 dati sperimentali ottenuti applicando a cani anestetizzati una PPV (continua o intermittente) evidenziarono modificazioni emodinamiche, quali riduzione della pressione arteriosa sistemica (PA) e della gittata cardiaca (CO)<sup>8</sup>.

Analogamente a quanto descritto per i pazienti COPD, ciò sarebbe imputabile alla riduzione del ritorno venoso nel circolo sistemico in fase inspiratoria<sup>5</sup> (**Fig.1**).

Successivi studi pletismografici condotti sull'uomo<sup>9</sup> confermarono la stretta correlazione esistente tra aumento della pressione in arteria polmonare (PaP: "*Pulmonary Arterial Pressure*") e deplezione del circolo polmonare: infatti un aumento di PaP di 30 cmH<sub>2</sub>O, conseguente all'incremento della P-intratoracica, era in grado di spostare in periferia un volume di sangue polmonare pari quasi alla metà dell'intera volemia (circa 500 cc). La riduzione della gittata e del volume di sangue polmonare che si verifica durante PPV è attribuibile (anche) al suddetto fenomeno.

---

\* Di norma la pressione sistemica (PA) è lievemente più bassa in inspirazione, a causa delle modificazioni

Risultati concordanti si ebbero su cani anestetizzati e ventilati con valori di pressione di picco ("*Peak Inspiratory Pressure*": PiP) crescenti (di 10 - 20 - 30 cmH<sub>2</sub>O), ove i massimi decrementi di valore di CO e di SV si rilevarono in presenza dei massimi valori di PiP<sup>10</sup>.

Il fenomeno si spiega considerando che l'aumento della Palv che consegue all'incremento della PiP, di valore superiore alla Pcapillare, porta alla trasformazione della zona II in zona I di West, con conseguente collasso dei capillari peri-alveolari ed assenza di flusso di ritorno al cuore sinistro<sup>11</sup>.

Si consideri altresì che l'aumento di Ppl e P/intrapolmonare conseguente all'insufflazione, riducendo ritorno venoso, riempimento ventricolare, CO e SV del ventricolo Destro (VDx) in fase inspiratoria, comporta una riduzione del pre-carico del ventricolo Sinistro (VSn) in fase espiratoria, quest'ultima dovuta all'allungamento del tempo di transito del sangue nei vasi polmonari, con conseguenti modificazioni dello SV del VSn, oltre che della pressione di pulsazione aortica (P sist – P diast) in fase Insp/Esp<sup>12</sup>.

Più recentemente si è riscontrato che la VM a pressione positiva continua ("*Continuous Positive Pressure Ventilation*": CPPV) è in grado di ridurre CO e PA conseguentemente all'entità della pressione positiva di fine espirazione ("*Positive End-Expiratory Pressure*": PEEP) applicata<sup>13</sup>.

Il fenomeno inizialmente si è attribuito alla riduzione del ritorno venoso conseguente all'incremento della Ppl, concetto poi modificato a seguito del riscontro di valori di pressione (trans-murale) atriale Dxt e di una pressione arteriosa polmonare di incuneamento ("*wedge pressure*") (assimilabile alla pressione in atrio Sin) immoificate - o solo lievemente elevate - per valori di PEEP di 15 cmH<sub>2</sub>O, in presenza, peraltro, di una riduzione della CO del 50% e della PA del 25% circa<sup>14</sup>.

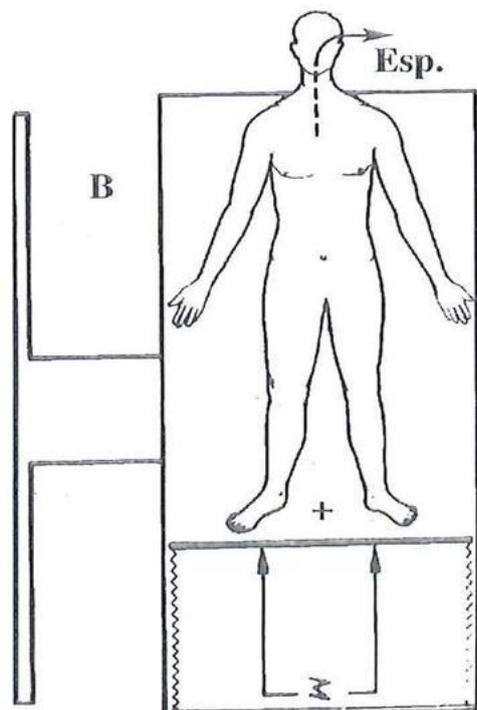
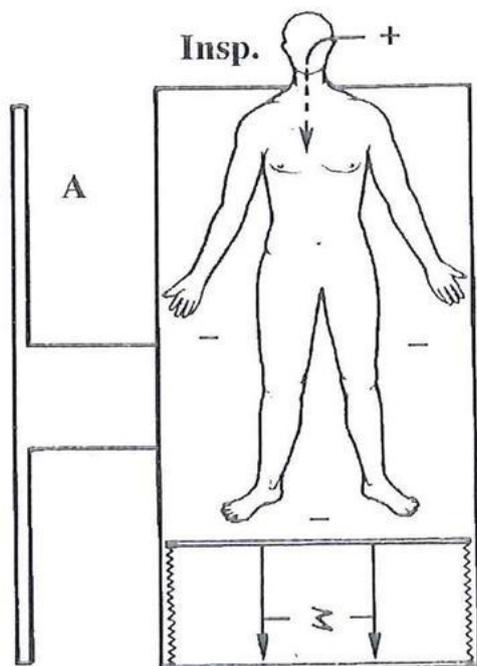
Tale discrepanza è stata spiegata come conseguenza della compressione dei ventricoli in fase diastolica ad opera dell'insufflazione polmonare in corso di PPV, come peraltro si è dimostrato in esperimenti su cani anestetizzati, sia in respiro spontaneo, sia durante ostruzione delle vie aeree e manovra di Muller<sup>15</sup>.

### **Modificazioni emodinamiche in corso di ventilazione a pressione negativa**

In ambito di meccanica respiratoria, il termine "pressione negativa" indica che la pressione in determinati distretti (pleuro-polmonari) è lievemente meno positiva della pressione atmosferica; non vuol dire che la pressione sia minore di zero.

Con i ventilatori a pressione negativa, la forza che realizza l'atto inspiratorio è applicata dall'esterno: sull'intero corpo del paziente ("cassone" o polmone d'acciaio o "*body ventilator*") o solo sul torace e addome ("corazza" o "poncho" o "pneumowrap"): il flusso è assicurato dalla differenza di pressione che si viene a creare tra la bocca (esterna al ventilatore) e gli alveoli, interni ad esso. Tale differenza di pressione bucco-alveolare è

ottenuta creando un'area di pressione negativa peri-toracica dentro il ventilatore in fase inspiratoria\*\* ; l'espirazione essendo lasciata al ritorno elastico del sistema polmone-gabbia toracica (come si ha nel poncho), o assistita anch'essa, a seguito dell'applicazione di una pressione positiva all'esterno del torace, come si può effettuare nel polmone d'acciaio o nella corazza (Fig. 2).



Del Bufalo C. Ventilatori agenti per via esterna. In: Del Bufalo C, ed, Intensivologia Respiratoria. Ravenna (Italia): Edizioni Cooperativa Libreria e di Informazione, 1997; 453 (con permesso di riprodurre)

Fig. 2. Schema di funzionamento del respiratore "a cassone". Le variazioni di pressione ( $\Delta P$ ) all'interno del respiratore (ma esterne alla gabbia toracica) avvengono grazie alle oscillazioni di un pistone (M): *in basso*, così da creare una pressione negativa (-), assistendo l'*inspirazione* (A); *in alto*, in tal modo creando un'area di iper-pressione peritoracica, assicurando l'*espirazione* (B).

\*\* Il meccanismo si basa sulla legge di Boyle, che stabilisce la relazione tra pressione e volume: a temperatura costante, il volume di una determinata massa di gas è inversamente proporzionale alla pressione. [ $P \times V = \text{costante}$ , ovvero  $P=1/V$ ]. Pertanto in NPV ad una riduzione di pressione peri-toracica (ma interna al ventilatore) - quale si viene a creare in fase inspiratoria - corrisponde un aumento del volume del polmone; l'inverso si verifica in fase espiratoria.

Con alcuni modelli di poncho è altresì possibile mantenere una pressione negativa continua durante l'intero ciclo respiratorio ("*Continuous Negative Expiratory Pressure Ventilation*": CNEPV), con effetti fisiologici analoghi alla PEEP (mantenere disteso il parenchima polmonare) ed applicazioni nell'ARDS ("*Adult Respiratory Distress Syndrome*") e nel post-trapianto<sup>16</sup>.

Abbiamo meno dati (e spesso discordanti tra di loro) sugli effetti emodinamici della NPV.

L'idea che una ventilazione a pressione negativa possa avere un effetto diverso dalla PPV sulla PtP - e quindi sull'emodinamica - ha generato confusione per molto tempo. E' ormai atteso, peraltro, che entrambe le metodiche agiscano modificando la PtP, seppur con un diverso meccanismo di azione.

È noto infatti che NPV - al pari della respirazione spontanea - riducendo in inspirazione la Ppl e la pressione intra-toracica, aumenta ritorno venoso, CO e SV in soggetti sani<sup>17, 18</sup>.

Sebbene sia PPV che NPV siano in grado di creare la medesima pressione trans-polmonare, tuttavia gli effetti emodinamici risultano essere diversi.

Infatti, esperimenti su cani anestetizzati e sottoposti a CNEPV con corazza, in grado di determinare un incremento di ventilazione (in termini di Capacità Funzionale Residua) pari a quello ottenuto con CPPV, si traducevano in un incremento del 15.8% di CO rispetto alla CPPV; il che veniva imputato all'aumento del ritorno venoso piuttosto che al miglioramento dell'*afterload* ventricolare<sup>19</sup>.

Così pure in soggetti affetti da "*Acute Lung injury*" (ALI) l'aumento del ritorno venoso e del pre-carico cardiaco ottenuti con l'applicazione della CNEPV - senza conseguenti effetti sulla performance cardiaca - avverrebbero grazie al fatto che - a parità di pressioni (positive o negative) applicate - la PtP esercitata dalla CNEPV risultava maggiore di quella ottenuta con la CPPV<sup>20</sup>.

Gli AA ipotizzavano che la NPV applicata sull'intero corpo determinasse, grazie alla pressione negativa, un'azione sulla gabbia toracica prima che sullo spazio pleurico; in tal modo fornendo un esempio esplicativo della teoria secondo cui è possibile differenziare la ventilazione diaframmatica - responsabile di una riduzione del ritorno venoso - dalla respirazione imputabile alla sola gabbia toracica, in grado, quest'ultima, di aumentare il ritorno venoso [20].

Tale assunto veniva peraltro messo in discussione dalla contestazione secondo la quale i diversi valori di PtP registrati con le due metodiche sarebbero conseguenza del diverso effetto che l'applicazione di un uguale valore di PEEP o viceversa di pressione negativa di fine espirazione ("*Negative End-Expiratory Pressure*": NEEP) provoca su un polmone inomogeneo, quale si ha nell'ALI<sup>21</sup>.

Anche nel trattamento di pazienti COPD esistono dati emodinamici discordanti, specie se registrati in corso di applicazione di valori elevati (- 45 cmH<sub>2</sub>O) di Pressione Negativa Intermittente ("*Intermittent Negative Pressure Ventilation*": INPV) applicata a mezzo poncho<sup>22, 23</sup>.

Occorre precisare, al riguardo, che la discordanza dei dati di emodinamica potrebbe imputarsi al tipo di NPV effettuata: se applicata sull'intero corpo con il polmone d'acciaio ("*body respirator*") o con i respiratori "a corazza" o "poncho" (o "*pneumowrap*"): in tale secondo caso è più frequentemente descritto un incremento del ritorno venoso al cuore destro<sup>24</sup>.

Il fenomeno si spiegherebbe considerando che laddove con i respiratori a "corazza" o a "poncho" la pressione atriale dx diviene più negativa rispetto al resto del corpo, in grado così di aumentare potenzialmente il gradiente di ritorno venoso, con il respiratore "a cassone" (polmone d'acciaio) la pressione intratoracica risulta sostanzialmente in equilibrio con la pressione vigente sulla restante superficie corporea, il che porta ad una sostanziale vanificazione dell'effetto di "suzione" da parte della negatività pleurica, alla riduzione del ritorno venoso e alle conseguenze emodinamiche descritte in corso di PPV (riduzione di SV e di CO)<sup>25, 26</sup> (**Fig. 2**).

Pertanto il maggior grado di negatività intra-toracica che si raggiungerebbe con il "*pneumowrap*" spiegherebbe il riscontro di effetti emodinamici tanto diversi.

Infatti la maggiore negatività intra-toracica si trasmette all'atrio Dxt, il che aumenterà il ritorno venoso e il CO; per converso la riduzione della pressione intra-toracica media in corso di NPV indurrà il VSn - per il fenomeno di interdipendenza ventricolare<sup>\*\*\*</sup> - a generare una maggiore Pressione trans-murale, in tal modo aumentando l'afterload VSn che tende a ridurre il CO<sup>27</sup>.

Quanto sopra nel soggetto sano; ma non in paz. con scompenso cardiaco, nei quali il mancato incremento del CO viene attribuito alla disfunzione ventricolare sn ritenuta responsabile di vanificare l'aumentato riempimento atriale dx (dovuta alla P negativa)<sup>22</sup>.

Anche la pressione endo-addominale giocherebbe un ruolo nel determinare le modificazioni emodinamiche che si riscontrano solitamente in corso di NPV. Infatti nel tentativo di valutare la reale "messa a riposo" del diaframma in corso di NPV - dal momento che le registrazioni EMG in corso di NPV non sono di facile esecuzione - si è tentato di identificarne le contrazioni attraverso le modificazioni della velocità del flusso nella Vena Cava Inferiore. Queste si presentavano come conseguenza del simultaneo incremento della pressione addominale e della riduzione della PpI<sup>29</sup>.

---

\*\*\* L'interdipendenza ventricolare è definita dalle forze che si trasmettono da un ventricolo all'altro attraverso il miocardio e il pericardio indipendentemente dagli effetti nervosi, biumorali e circolatori. La distensione di un ventricolo modifica la funzione diastolica e sistolica del ventricolo controlaterale<sup>28</sup>. La distensione del ventricolo destro ostacola il riempimento ventricolare sinistro sia a causa dello spostamento a sinistra del setto interventricolare, sia a causa dell'aumento della pressione intrapericardica.

## Conclusioni

Le implicazioni di quanto sopra esposto, anche in tema di ventilazione non-invasiva a pressione positiva (a mezzo maschera facciale o tramite casco) o a pressione negativa, induce lo specialista pneumologo a farne argomento di studi sempre più approfonditi<sup>18, 23, 29-31</sup>.

L'affinamento delle tecniche di VM - volte come sono al raggiungimento di "modelli" ventilatori sempre più fisiologici, specie al fine di ridurre nell'ARDS il danno polmonare da ventilazione ("*Ventilator Induced Lung Injury*": VILI) - induce ad un aggiornamento continuo di queste problematiche da parte degli intensivisti / rianimatori, che ne hanno fatto un argomento di loro esclusiva competenza; ai lavori dei quali si rimanda per una più approfondita trattazione<sup>32-40</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mollica C. Fisiopatologia del sistema Cuore - Polmone: il punto di vista dello pneumologo. In: Atti dell'Accademia Lancisiana 2017; 61: 1-12.
2. Scharf SM. Effects of normal and stressed inspiration on cardiovascular function. In: Scharf SM, Cassidy SS (Eds.) Heart-lung interactions in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1989; 427-48.
3. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. J Appl Physiol 1964; 19: 207-11.
4. Guyton, AC and Adkins, LI. Quantitative aspects of the collapse factor in relation to venous return. Am J Physiol 1954; 177: 52327.
5. Willeput R, Rondeux C, De Troyer A. Breathing affects venous return from legs in humans. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 1984; 57: 971-6.
6. Nakhjavan FK, Palmer WH, McGregor M. Influence of respiration on venous return in pulmonary emphysema. Circulation 1966; 33: 8-16.
7. Potter WA, Olafsson S, Hyatt R. Ventilatory mechanism and Expiratory flow limitation during exercise in patients with Obstructive Lung Disease. J Clin Invest 1971; 50: 910-9.
8. Humphreys GH, Moore RL, Maier HC, Apgar V. Studies of the cardiac output of anesthetized dogs during continuous and intermittent inflation of the lungs. J Thorac Surg 1938; 7: 438.
9. Fenn WO, Otis AB, Rahn H, Chadwick LE, Hegnauer AH. Displacement of blood from the lungs by pressure breathing. Am J Physiol 1947; 151: 258-69.
10. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. Anesthesiology 1966; 27: 584-90.
11. West JB, Dollery CT, Maimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressure. J Appl Phys 1964; 17: 713.
12. Kilburn KH, Sieker HO. Hemodynamic effects of Continuous Positive and Negative Pressure Breathing in normal man. Circulation Research 1960; 8: 660-9.
13. Qvist J, Pontoppidan, H, and Wilson, RS. Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP. Anesthesiology 1975; 42: 45-55.
14. Cassidy SS, Robertson CH, Pierce AK, and Johnson RL. Cardiovascular effects of positive end-expiratory pressure in dogs. J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol 1978; 44: 743-50.

15. Robotham JL, Badke FR, Kindred MK, Beaton MK. Regional left ventricular performance during normal and obstructed spontaneous respiration. *J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol* 1983; 5: 569-77.
16. Borelli M, Benini A, Denkewitz T, Acciaro C, Foti G, Pesenti A. Effects of continuous negative extrathoracic pressure versus positive end-expiratory pressure in acute lung injury patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 1025-31.
17. Beck GJ, Seanor HE, Barach AL, and Gates D. Effects of pressure breathing on venous pressure: a comparative study of positive pressure applied to the upper respiratory passageway and negative pressure to the body of normal individuals. *Am J Med Sci* 1952; 224: 169-74.
18. Corrado A, Renda T, Chiostrì M, Vilella G, Augustynen A, Misuri G, et al. Cardiac output in normal subjects: negative versus positive pressure ventilation. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2017; 32: 148-55.
19. Skaburskis, M, Helal, R, and Zidulka, A. Hemodynamic effects of external continuous negative pressure ventilation compared with those of continuous positive pressure ventilation in dogs with acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 886-91.
20. Grasso F, Engelberts D, Helm E, Ferndova H, Jarvis S, Talakoub O, et al. Negative-pressure ventilation: better oxygenation and less lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 412-8.
21. Loring SH, Banzett RB. Whole-Body "Negative-Pressure" Ventilation: Is It Really Different? *Am J Crit Care Med* 2008; 178: 542.
22. Murray, R, Criner, G, Becker, P, Mendoza, J, and Rubin, L. Negative pressure ventilation impairs cardiac function in patients with severe COPD (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: A15.
23. Ambrosino N, Cobelli F, Torbicki A, Opasich C, Fracchia C, Rampulla C. Hemodynamic Effects of Negative-Pressure Ventilation in Patients with COPD. *Chest* 1990; 97: 850-6.
24. Kinnear W, Petch M, Taylor G, Shneerson J. Assisted ventilation using cuirass respirators. *Eur Respir J* 1988; 1: 198-203.
25. Maloney JV, Whittenberger JL. Clinical implication of pressures used in the body respirator. *Am J Med Sci* 1951; 221: 425-30.
26. Lockhat D, Langleben D, Zidulka A. Hemodynamic differences between continuous positive and two types of negative pressure ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 677-80.
27. Zakynthinos SG, Roussos C. The use of negative pressure ventilation. In: Roussos C. ed. *Mechanical Ventilation from Intensive Care to Home Care*. European Respiratory Monograph . Sheffield (UK): European Respiratory Society Journals Ltd, 1998; 246-65.
28. Miro AM, Pinsky MR. Heart-lung interactions. In: Tobin MJ, ed. *Principles and practice of mechanical ventilation*. New York: McGraw-Hill, 1994; 647-71.
29. Torbicki A, Ambrosino N, Fracchia C, Tamarin R, Pozzoli M, Rampulla C. Pattern of Systemic Venous Return during Negative Pressure Ventilation with Pneumowrap: A Pulsed Wave Doppler Study in Patients with COPD. In: Grassino A, Rampulla C, Ambrosino N, Fracchia A, eds. *Chronic Pulmonary Hyperinflation*. Verona (Italia): Bi & Gi Publisher, 1989; 101-9.

30. Nava S, Ambrosino N, Zocchi L, Rampulla C. Diaphragmatic Rest During Negative Pressure Ventilation by Pneumowrap: Assessment in Normal and COPD Patients. *Chest* 1990; 98: 857-65.
31. Scarduelli C, Sturani C. Cuore e Ventilazione Meccanica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 1998; 13: 390-404.
32. Ranieri VM, Grasso S, Fiore T, Giuliani R. Auto-Positive End-Expiratory Pressure And Dynamic Hyperinflation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 379-94.
33. Ranieri VM, Dambrosio M, Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interactions in patients with COPD and acute ventilatory failure. *Eur Respir J* 1996; 9: 1283-92.
34. Pinsky MR. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med* 1997; 23: 493-503.
35. Pinsky RM. Recent advances in the clinical application of heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 26-31.
36. Pinsky MR. The Cardiovascular Issues in Respiratory Care. *CHEST* 2005; 128: 592S-597S.
37. Pinsky MR. My paper 20 years later: Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Intensive Care Med* 2014; 40: 935-41.
38. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care* 2016; 20: 266-75.
39. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Critical Care* 2016; 20: 271.
40. Pinsky MR. Cardiopulmonary Interactions: Physiologic Basis and Clinical Applications. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15, Suppl 1: S45-S48.

## Legenda

Ventilazione artificiale meccanica (VM)

Pressione pleurica (Ppl)

Capacità Polmonare Totale (CPT)

Pressione transpolmonare (PtP)

Pressione alveolare (Palv)

Pressione esofagea (Pes)

Capacità Vitale (CV)

Ventilazione a Pressione Negativa ("*Negative Pressure Ventilation*": NPV)

COPD ("*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*")

Gittata ventricolare sinistra ("*stroke volume*": SV)

Gittata cardiaca (CO: "*Cardiac Output*")

Pressione arteriosa sistemica (PA)

Ventilazione a pressione positiva ("*Positive Pressure Ventilation*": PPV)

Pressione in arteria polmonare ("*Pulmonary Arterial Pressure*": PaP)

Pressione di picco ("*Peak Inspiratory Pressure*": PiP )

Ventricolo Destro (VDx); ventricolo Sinistro (VSn)

Ventilazione a pressione positiva continua ("*Continuous Positive Pressure Ventilation*":CPPV)

Pressione positiva di fine espirazione ("*Positive End-Expiratory Pressure*": PEEP )

Pressione negativa di fine espirazione ("*Negative End-Expiratory Pressure*": NEEP)

Pressione Negativa Intermittente ("*Intermittent Negative Pressure Ventilation*": INPV )

Pressione arteriosa polmonare di incuneamento ("*wedge pressure*")

Ventilazione a pressione negativa continua ("*Continuous Negative Expiratory Pressure Ventilation*": CNEPV)

ARDS :"*Adult Respiratory Distress Syndrome*"

ALI "*Acute Lung injury*": danno polmonare acuto, fase iniziale di ARDS

Danno polmonare da ventilazione: "*Ventilator Induced Lung Injury*": VILI

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

Per la corrispondenza: c.mollica@libero.it

# Patologia Polmonare Ostruttiva: novità dai Trials Clinici

## E. Li Bianchi

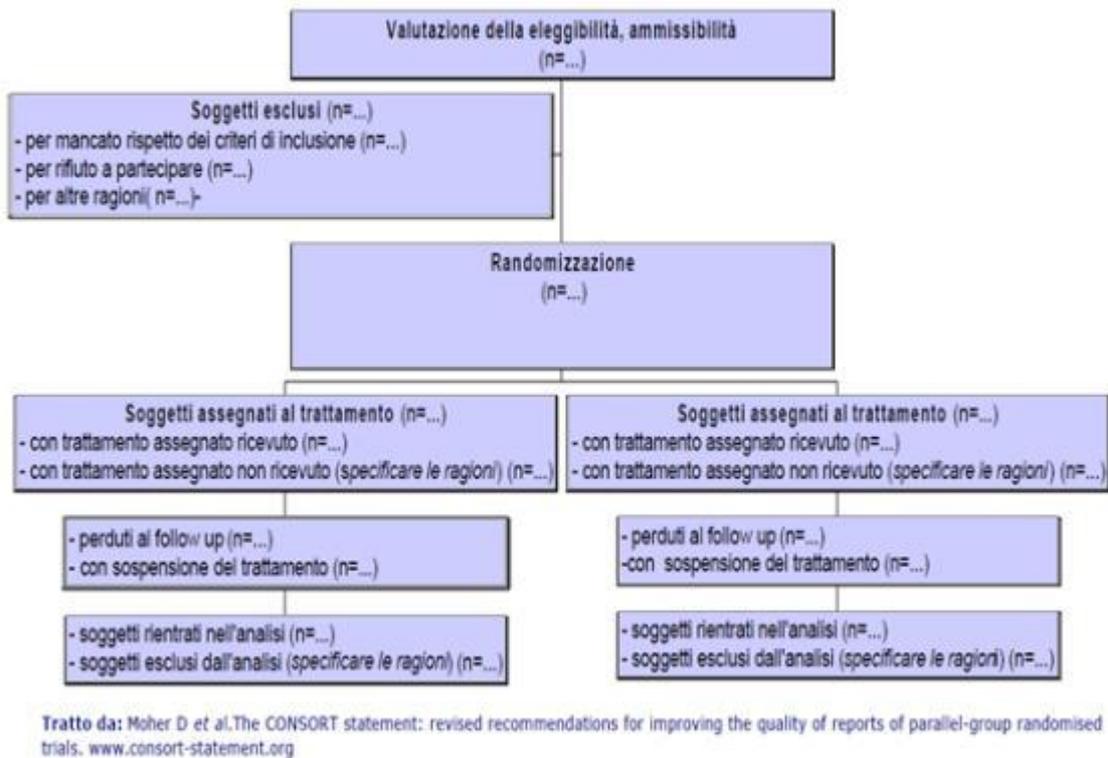
Il termine "trial clinico" definisce uno studio clinico farmacologico, *biomedico* o *salute-correlato* sull'uomo, che segue dei protocolli predefiniti. Lo scopo è quello di verificare che una nuova terapia sia sicura, efficace e migliore di quella normalmente impiegata e correntemente somministrata. Il trial clinico è parte integrante della cosiddetta medicina basata sull'evidenza, offrendo modalità organizzate e scientifiche per le migliori prove e sperimentazioni possibili e ottenendo risultati sui vantaggi e gli svantaggi dei diversi trattamenti. Senza i trial clinici, il progresso nella lotta contro le malattie sarebbe bloccato.

Gli studi clinici controllati randomizzati (randomized controlled trial, RCT) sono studi sperimentali che permettono di valutare l'efficacia di uno specifico trattamento in una determinata popolazione.

Con il termine trattamento si intendono convenzionalmente non solo le terapie, ma tutti gli interventi (diagnostici, di *screening*, di educazione sanitaria) o anche l'assenza di intervento. Quando possibile, né lo sperimentatore né i soggetti coinvolti sono a conoscenza del trattamento assegnato (cioè entrambi sono in cieco, da cui il termine "doppio cieco") per ridurre la probabilità che ne siano influenzati. I pazienti potrebbero comportarsi in maniera diversa a seconda del gruppo al quale appartengono e gli operatori sanitari potrebbero valutare diversamente le loro condizioni (ad esempio in senso migliorativo se hanno molte aspettative nel trattamento sperimentale).

Nella tab. 1 (Moher) è rappresentato il flusso dei pazienti attraverso le fasi di sviluppo di uno studio randomizzato.

### Diagramma di flusso del progresso dei soggetti attraverso le fasi di uno studio randomizzato



**Tab.1**

Nel corso degli ultimi due anni sono stati pubblicati alcuni studi clinici ricchi di novità nel campo della patologia polmonare ostruttiva, raccogliendo sotto questa denominazione sia la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva che l'Asma Bronchiale.

#### Lo studio FLAME

Consolidato dal 2015 (Cazzola et al.), l'utilizzo della doppia bronco dilatazione (LAMA + LABA) nei pazienti BPCO non controllati in monoterapia, per l'effetto superiore rispetto alle singole monocomponente, è stato recentemente pubblicato lo studio FLAME, studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, double dummy, di 52 settimane, di confronto tra l'associazione Indacaterolo e Glicopirronio versus Fluticasone e Salmeterolo, condotto su una popolazione di 3362 pazienti affetti da BPCO, da moderata a grave, con una storia di una o più riacutizzazioni nel corso del precedente anno.

Obiettivo primario:

Dimostrare che Glicopirronio/Indacaterolo fosse almeno non inferiore a Salmeterolo/Fluticasone (50/550 B.i.d.) in termini di riduzione del tasso di esacerbazioni nelle 52 settimane di trattamento.

Obiettivo secondario:

Il raggiungimento della superiorità di Gli/Inda.

È stato dimostrato nel corso dello studio che Glicopirronio/Indacaterolo è superiore a Salmeterolo/Fluticasone (B.i.d.) in termini di frequenza di tutte le riacutizzazioni di BPCO nelle 52 settimane di trattamento.

End-point secondari:

- tempo alla prima esacerbazione (tutte)
- tasso e tempo alla prima esacerbazione moderata/severa
- tasso e tempo alla prima esacerbazione severa

I risultati dello studio FLAME hanno confermato che l'associazione Glicopirronio/Indacaterolo è superiore alla associazione Salmeterolo/Fluticasone nel ridurre le riacutizzazioni a prescindere dalla gravità della malattia e dai livelli degli eosinofili del paziente.

Glicopirronio/Indacaterolo ha ridotto del 17% il tasso di riacutizzazioni moderate/gravi e, ha prolungato il tempo di comparsa di questi episodi con la riduzione del rischio del 22%<sup>n</sup> (16% se consideriamo tutte le esacerbazioni, 22% se consideriamo le esacerbazioni moderate/severe e 19% se consideriamo solo le esacerbazioni severe).

È stato dimostrato quindi che INDA/GLY è ben tollerato, con un profilo di sicurezza comparabile a SFC e una significativa ridotta incidenza di polmoniti.

Quindi lo studio FLAME ha posto le basi per un definitivo cambiamento di prospettiva: nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) gli steroidi inalatori non devono essere il trattamento di prima scelta. Lo studio, della durata di 12 mesi, ha coinvolto più di 3000 pazienti con BPCO di grado moderato-grave. Obiettivo era la valutazione della capacità dell'associazione di ridurre il numero di riacutizzazioni in un anno. Nato come studio di non inferiorità, lo studio FLAME ha invece dimostrato come la combinazione fissa Indacaterolo 110 mcg / Glycopyrronio 50 mcg in unica somministrazione giornaliera, è superiore alla combinazione fissa Salmeterolo 50 mcg / Fluticasone Propionato 500 mcg, in doppia somministrazione, nel prevenire ogni tipo di riacutizzazione e nel ritardare ogni tipo di riacutizzazione, con minore prevalenza del rischio di polmonite, ben noto con la combinazione contenente lo steroide inalatorio. Questo dato va ad aggiungersi alla già dimostrata superiorità della combinazione LAMA/LABA in termini di broncodilatazione rispetto, non solo alla combinazione LABA/ICS, ma anche a tutte le monoterapie. Dopo la pubblicazione dello studio FLAME, non vi è dubbio: le evidenze scientifiche a nostra disposizione orientano verso un'importante revisione delle Linee Guida e dei Documenti relativi alla terapia della BPCO.

## **Lo Studio TRILOGY**

**LA TRIPLICE COMBINAZIONE FISSA EXTRAFINE NEI PAZIENTI AFFETTI DA BPCO SEVERA E FREQUENTI RIACUTIZZATORI**

Lo studio TRILOGY, della Chiesi farmaceutici, è stato pubblicato sulla rivista Lancet e presentato al Congresso dell'European respiratory society (Ers) 2016 a Londra.

Lo studio ha dimostrato che la tripla associazione fissa extrafine Ics /Laba/Lama (100 µg/6 µg/12,5 µg) da somministrare 2 volte al giorno, è superiore alla terapia combinata a dose fissa Ics/Laba (uno dei trattamenti standard in questa patologia) su un ampio numero di parametri clinici, che includono le esacerbazioni e la funzione respiratoria, mantenendo un alto profilo di sicurezza. I risultati dello studio supportano in modo convincente che, il primo inalatore ad associazione tripla fissa extrafine, è efficace per il trattamento della BPCO. L'inalatore è formulato specificatamente per permettere alle particelle extrafini di raggiungere le parti più profonde del polmone, e dimostra un significativo miglioramento degli outcomes nei pazienti trattati. È un altro primato segnato da Chiesi e dal suo Centro di Ricerca nell'ambito dello sviluppo di terapie innovative nel trattamento della BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva).

Una maggiore ostruzione delle piccole vie aeree è associata con un aumento della mortalità. Lo studio è stato condotto su 101 pazienti con BPCO severa e grave (stadio GOLD 3 e 4) sottoposti ad intervento di riduzione del volume polmonare per enfisema avanzato, è uno studio clinico di fase III multicentrico, controllato, randomizzato, in doppio cieco (rapporto 1:1 tra i due bracci di trattamento) e in cui la terapia è stata somministrata per 52 settimane. Lo studio, precedentemente concordato con l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), ha coinvolto 1368 pazienti di 159 centri in 14 Paesi in Europa e Sud America; in Italia hanno partecipato otto centri.

I pazienti, di età superiore ai 40 anni con una diagnosi di BPCO severa o molto severa e una storia recente di almeno un episodio di riacutizzazione, sono stati dapprima trattati tutti con l'associazione doppia fissa ICS/LABA per 2 settimane e poi sono stati randomizzati in due gruppi: metà ha continuato la terapia ICS/LABA (BDP/FF 100/6µg, due volte al giorno), l'altra metà è stata invece trattata con l'associazione tripla fissa ICS/LABA/LAMA (100/6/12.5µg, due volte al giorno). I pazienti sono stati valutati dopo 4, 12, 26, 40 e 52 settimane.

Già dopo la 26esima settimana, la nuova terapia tripla a dose fissa di Chiesi ha aumentato in modo statisticamente significativo la funzionalità polmonare della mattina antecedente l'assunzione della prima dose giornaliera: il FEV1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second*) è risultato di 81 mL più alto, in media, rispetto all'associazione doppia ICS/LABA.

Aumentata in modo statisticamente significativo la funzionalità polmonare già due ore dopo la prima dose giornaliera: il FEV1 è risultato di 117 mL più alto, in media, rispetto all'associazione doppia ICS/LABA. Questo vuol dire che l'effetto del farmaco si manifesta molto rapidamente, un fattore importante che può migliorare l'aderenza al trattamento e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Il Saint George's Respiratory Questionnaire (un questionario utilizzato per valutare la qualità di vita delle persone con problemi respiratori) ha infatti mostrato che i pazienti trattati con l'associazione tripla fissa hanno migliorato il loro punteggio in media di oltre 4 unità, il limite ritenuto clinicamente rilevante. Questi risultati sono stati confermati alla 52esima settimana. In questo arco di tempo è stata riscontrata una riduzione del 23% delle riacutizzazioni, che più di ogni altra cosa peggiorano la qualità di vita del paziente BPCO, che spesso causano il ricovero

ospedaliero e che sono la principale causa di decesso. È stata quindi dimostrata l'importanza di trattare la BPCO severa con tutti e tre i principi attivi – ICS, LABA e LAMA, ed è possibile erogarli contemporaneamente, utilizzando un solo inalatore: un fattore importante che migliora sia l'efficacia della terapia, grazie alla co-deposizione dei tre principi attivi nelle vie aeree centrali e in quelle periferiche, sia l'aderenza alla terapia, soprattutto nei pazienti anziani che hanno maggiore difficoltà a gestire diversi dispositivi.

Asma Bronchiale  
Trials clinici Real Life

## **Lo Studio SALFORD**

Le Sperimentazioni cliniche randomizzate (RCT) ben condotte sono lo standard per la valutazione di efficacia dei farmaci e forniscono l'evidenza di cosa può essere ottenuto con un nuovo farmaco in condizioni strettamente controllate, in pazienti selezionati, trattati per un periodo di tempo definito. Tuttavia hanno dei limiti rilevanti: escludono molti pazienti che necessitano di trattamento, limitano la possibilità di generalizzare i risultati a popolazioni più ampie ed evidenziano difficoltà ad identificare eventi avversi rari ed efficacia a lungo termine dei farmaci.

Si inizia a parlare sempre più spesso degli studi di real life, richiesti dagli stessi enti regolatori, che rappresentano un utile complemento agli RCT. “Si tratta di un passaggio fondamentale per validare i dati ottenuti in ambiente più artificioso, come quello dei trial clinici randomizzati: si pensi che questi ultimi rappresentano di solito l'1% della popolazione con una data malattia, ma poi i risultati ottenuti con queste sperimentazioni si applicano al 100% dei pazienti”. Gli studi osservazionali longitudinali, real life, ben disegnati e condotti, sono un valido sistema per rispondere a quesiti chiave quali l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di un farmaco, così come sull'appropriatezza di utilizzo nella normale pratica clinica. Permettono di valutare l'efficacia, in specifici sottogruppi, caratterizzati da elevata durata di malattia e terapie concomitanti per comorbidità. Pertanto, in contrasto alla RTC, le prove della vita reale, hanno un alto grado di generalizzabilità, ma una bassa validità interna.

Uno degli ultimi e maggiori realizzati è stato il Salford Study presentato da GlaxoSmithKline (Gsk) e Innoviva a Londra, al Congresso internazionale dell'European Respiratory Society (ERS), e pubblicato sul New England Journal of Medicine. Importante per la sua portata e caratteristiche. Si tratta infatti di uno studio prospettico e non retrospettivo, che in genere ha validità minore.

4.233 pazienti, 74 medici di famiglia, 132 farmacie di comunità, più di 3.000 persone coinvolte (tra medici, personale infermieristico e farmacisti nella gestione dello studio), un sistema digitale centralizzato di archiviazione di dati elettronici, più di 62 milioni di dati raccolti. Dietro l'apparente freddezza di questi numeri, si nasconde un grande lavoro di coinvolgimento del Medico di Medicina Generale e dei pazienti nel mondo della ricerca clinica per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della terapia dell'asma nella pratica clinica reale, utilizzando alcuni “patient reported outcome”.

Uno studio di “effectiveness” in aperto, randomizzato, controllato vs. placebo, avente due bracci di trattamento, è stato pubblicato su The Lancet e presentato in contemporanea al Congresso ERS.

Lo studio ha dimostrato che iniziare il trattamento con fluticasone furoato (‘FF’) vilanterolo (‘VI’ or ‘FF/VI’) 92/22mcg o 184/22mcg in mono somministrazione quotidiana risulta superiore alla cura standard nel determinare un significativo miglioramento nel controllo dell’asma dei pazienti, nei 12 mesi di durata dello studio (misurata con l’Asma Control Test (ACT), in confronto ai pazienti che hanno continuato ad assumere i loro farmaci abituali. Per l’endpoint primario a 24 settimane, una percentuale significativamente più alta di pazienti con asma sintomatica che aveva iniziato il trattamento con FF/VI ha ottenuto un miglior controllo della malattia (71%) misurato con l’Asma Control test (ACT), in confronto ai pazienti che hanno mantenuto la terapia abituale (56%), (Odds ratio 2.00, 95% CI 1.70, 2.34;  $p < 0.0001$ ).

Come chiarisce il Prof. Francesco Blasi, “la particolarità del Salford Lung Study on Asthma è che si tratta uno studio pragmatico, che ha valutato l’efficacia comparativa, di più trattamenti, nella real life (effectiveness). Pur condividendo nella metodologia la pratica della randomizzazione in gruppi di trattamento, lo studio in questione non è un trial clinico randomizzato classico (RCT), dove vi sono dei criteri di ingresso e di esclusione molto stringenti, validi per una popolazione super selezionata. Ciò consente una generalizzazione dei risultati che non è possibile osservare con gli RCT, spesso la popolazione reclutata nei clinical trial, corrisponde al 2-3% della popolazione che ha una determinata malattia, lo studio Salford è caratterizzato per l’aver avuto criteri di esclusione minimi ed aver arruolato pazienti di età estremamente diverse. I medici avevano la possibilità di controllare i pazienti, gli eventuali accessi al Pronto Soccorso e in Ospedale, gli effetti indesiderati dei farmaci, ma erano gli stessi pazienti a gestirsi i farmaci, come succede nella vita di tutti i giorni. Lo studio, ha concluso Blasi, si aggiunge alle crescenti evidenze a supporto della nozione che la terapia con broncodilatatori a lunga durata d’azione, in aggiunta a steroidi inalatori (ICS), rappresenta uno dei capisaldi nella gestione del trattamento dell’asma. Il paziente asmatico, generalmente, viene controllato bene con questo tipo di trattamento, purché, ovviamente, lo si assuma correttamente, perché nessun farmaco (o combinazione farmacologica) funziona se non viene assunto in modo appropriato”.

## **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the air- ways: optimizing synergy. Eur J Pharmacol 2015; 761: 168-73.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 Spiegazione ed Elaborazione: linee guida aggiornate per il reporting di trial randomizzati a gruppi paralleli. Evidence 2012; 4: e1000024.

Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. THE LANCET 2016; 388: 963-73.

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-34.

Donohue JF. Another Choice for Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2016; 374: 2284-6.

Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 2247-55.

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

Per la corrispondenza: [enrico.libianchi@tiscali.it](mailto:enrico.libianchi@tiscali.it)

# BPCO e Scompenso Cardiaco: interrelazioni

## S. D'Antonio

La BPCO, pur essendo una malattia polmonare, non è una patologia limitata all'apparato respiratorio, ma si diffonde a livello sistemico. Infatti la causa prima di BPCO, il fumo, insieme ad altre patologie, cardiovascolari, metaboliche renali ed a fattori di rischio quali l'iperlipidemia, l'obesità, l'ipertensione e la sedentarietà può contribuire allo sviluppo di malattie croniche<sup>1</sup>. Nei pazienti BPCO i decessi sono prevalentemente causati da comorbilità cardiovascolari più che da complicanze della BPCO stessa. Inoltre la ridotta funzionalità respiratoria aumenta il rischio di complicazioni e mortalità per aritmie, eventi coronarici e cardiovascolari, infarto cerebrale, embolia polmonare in quanto le limitazioni del flusso aereo peggiorano la prognosi e, comunque, la qualità di vita<sup>2</sup>. Inoltre va ricordato che l'aumentato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, tra cui, soprattutto, lo Scompenso Cardiaco (SC) è da ascrivere al cronico stato infiammatorio locoregionale e sistemico. Si prevede che questa affezione cronica sia destinata in futuro ad un inesorabile incremento, dovuto soprattutto alla sempre più elevata aspettativa di vita ed al miglioramento dei mezzi sia diagnostici che terapeutici.

Nello SC si riscontra che la prevalenza della BPCO varia dal 10 al 40%, una comorbilità dipendente soprattutto dall'età avanzata caratteristica di entrambe le patologie e dalla ricca rappresentazione dei comuni fattori di rischio con conseguente maggiore gravità del quadro clinico che rende necessaria una strategia terapeutica basata su due classi farmacologiche,  $\beta$ -bloccanti e  $\beta$ -agonisti, diametralmente opposte e con un impatto negativo l'una sull'altra<sup>3</sup>.

La gestione delle due patologie associate impone un atteggiamento clinico rigoroso, specie nella fase diagnostica della BPCO, evitando attribuzioni diagnostiche improprie e approssimazioni valutative, non basate sulla documentazione strumentale della funzionalità respiratoria, indispensabile nel quantificare l'entità della broncopneumopatia.

In considerazione di quanto sopra, le comorbilità croniche della BPCO devono essere accuratamente ricercate e valutate per un appropriato inquadramento diagnostico e di gravità. Inoltre, tenuto conto che le terapie abitualmente indicate e praticate nella BPCO hanno efficacia limitata, sono puramente sintomatiche e non modificano la storia naturale della malattia, il paziente con BPCO va trattato non solo per la parte respiratoria, ma anche per le comorbilità in particolare cardiovascolari, in quanto vi sono evidenze che un'impostazione terapeutica a tutto campo sia in grado di modificare sia la morbilità sia la mortalità di tali pazienti.

A tal fine, come ampiamente suggerito dalla letteratura pneumologica, si raccomanda l'esecuzione di una spirometria che rappresenta il test strumentale di riferimento per la diagnosi, la stadiazione della BPCO e per la valutazione dello stato di reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree, prima di iniziare la terapia con  $\beta$ -bloccanti<sup>4</sup>.

Assodato che non tutto ciò che di respiratorio esiste nel paziente con scompenso è

compromissione del cuore destro, così come non tutta la dispnea manifestata da un paziente enfisematoso è legata forzatamente ed esclusivamente alla patologia primitiva polmonare, dobbiamo sempre tenere presente le interazioni tra le due morbosità per non rischiare di ritardare o addirittura ignorare la comorbidità, che può portare alla rinuncia, sovente ingiustificata, dell'uso di farmaci  $\beta$ -bloccanti, notoriamente cruciali nel trattamento dello SC.

Una recente metanalisi Cochrane ha concluso che l'utilizzo di  $\beta$ -bloccanti cardioselettivi risulta sicuro e ben tollerato nei soggetti affetti da BPCO e, come aspetto ancor più rilevante, la loro assunzione non risultava interferire con la stimolazione della muscolatura bronchiale da parte dei farmaci  $\beta$ 2-agonisti routinariamente utilizzati per via inalatoria. In termini di prognosi e mortalità, in uno studio retrospettivo e di coorte (database del servizio sanitario scozzese **TARDIS, Tayside Respiratory Disease Information System**)<sup>5</sup> sono stati valutati 5.977 pazienti di età superiore ai 50 anni, seguiti mediante un follow-up medio di 4.35 anni. I  $\beta$ -bloccanti utilizzati erano nell'88% dei casi cardioselettivi. Tra coloro che assumevano  $\beta$ -bloccanti si è osservata una riduzione del 22% della mortalità per tutte le cause, indipendentemente dalla gravità della BPCO, con benefici evidenti anche nel gruppo di pazienti in trattamento con  $\beta$ 2-agonisti e/o corticosteroidi inalatori.

Lo studio CCP (Cooperative Cardiovascular Project) ha documentato come la prescrizione di un  $\beta$ -bloccante (nel 91% dei casi riferito dagli autori come  $\beta$ 1-selettivo) fosse in grado di ridurre significativamente la mortalità ad un anno ed il tasso di re-ospedalizzazione per problematiche broncopolmonari, rispetto ai pazienti non trattati con  $\beta$ -bloccanti (10% contro il 18.5 %,  $p < 0.01$ ).

Si segnala che in questo CCP, l'utilizzo dei  $\beta$ -B non è risultato associato ad una riduzione della mortalità nei pazienti che assumevano simultaneamente  $\beta$ -A per via inalatoria. Per converso, in alcuni piccoli studi clinici è stata valutata l'interazione tra  $\beta$ -B e  $\beta$ -A con risultati inaspettatamente lusinghieri in termini di tollerabilità e prognosi.

In conclusione, non trova giustificazione, in presenza di SC + BPCO, la reticenza nella prescrizione dei  $\beta$ -bloccanti, almeno per quanto concerne i farmaci  $\beta$ 1-selettivi e rimane assodato che il trattamento con  $\beta$ -bloccanti è un caposaldo nella terapia del paziente cardiopatico e simultaneamente broncopneumopatico, sia nei pazienti con un'ostruzione moderata e irreversibile delle vie aeree ma anche per i soggetti che presentano una malattia più severa dove il  $\beta$ -blocco viene sostanzialmente ben tollerato.

È sempre opportuno iniziare la terapia con basse dosi e incrementare gradualmente il dosaggio di  $\beta$ -bloccanti cardioselettivi, osservando attentamente l'eziologia della dispnea nell'intento di valutare la reale ostruzione delle vie aeree prima di prescrivere  $\beta$ -agonisti ai pazienti con SC.

I  $\beta$ -bloccanti  $\beta$ 1-selettivi non attenuano l'effetto di broncodilatazione indotto dai farmaci  $\beta$ 2-agonisti. L'evidenza cumulativa, ricavata da trial clinici e da metanalisi, suggerisce che i  $\beta$ -bloccanti  $\beta$ 1-selettivi non dovrebbero essere sospesi o non prescritti in caso di coesistenza di BPCO e malattie cardiovascolari, per il fatto che i benefici da essi indotti nei pazienti cardiopatici con associata BPCO sono di gran lunga superiori ai rischi<sup>6</sup>.

I sintomi respiratori e il FEV1 non sono peggiorati in modo significativo dai  $\beta$ -bloccanti  $\beta$ 1-selettivi in corso di BPCO. Un farmaco  $\beta$ -bloccante  $\beta$ 1-selettivo come il metoprololo tartrato o succinato è risultato ben tollerato per un periodo di 3 mesi in 50 pazienti affetti da cardiopatia ischemica e concomitante BPCO di grado lieve o severo. In questa casistica, sia pure limitata per numero, i pazienti rimanevano privi di sintomi respiratori rilevanti e il FEV1 restava invariato.

La terapia  $\beta$ -B rimane un cardine per il trattamento nei pazienti con SC; va comunque considerato che l'insufficienza cardiaca è una sindrome caratterizzata dall'attivazione di diversi sistemi neuro-ormonali come il RAAS, il SNS (Sistema Nervoso Simpatico) e il sistema dei PN. Sino ad oggi l'approccio terapeutico si è basato su interventi farmacologici in grado di indurre una demodulazione di sistemi con significato prognostico negativo, in particolare il RAAS con farmaci ACE-i, con antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II (ARB o Sartani) e con antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e il SNS con farmaci  $\beta$ -bloccanti.

Oggi si è giunti allo sviluppo di una nuova classe di farmaci, gli ARNI (inibitori del recettore dell'angiotensina II) che inibiscono contemporaneamente la NEP (neprilisina) ed il recettore dell'angiotensina II. L'associazione Sacubutril/Valsartan<sup>7</sup> è la capostipite di questa nuova classe farmacologica che coniuga i vantaggi del potenziamento del sistema PN (Peptidi Natriuretici)<sup>8</sup> e delle chinine con l'inibizione del sistema RAAS (Sistema Renina Angiotensina Aldosterone) ottenendo un intervento farmacologico orientato a riequilibrare in maniera completa la sindrome neuro-ormonale.

Il sistema PN è costituito da 3 peptidi simili con proprietà protettive cardio-renali:

- PN atriale ANP
- PN di tipo B
- PN di tipo C

Questo sistema contrasta gli effetti cardiovascolari e renali legati all'attivazione RAAS mediando la maggior parte degli effetti biologici cardiaci e renali, favorisce la vasodilatazione, l'aumento della diuresi e natriuresi, l'inibizione della secrezione di renina, la riduzione del tono simpatico.

Effetti a livello organico dei PN:

- a livello cerebrale inibizione del SNS e stimolo della sete
- a livello cardiaco inibizione dell'ipertrofia e fibrosi ventricolare
- a livello vascolare rilascio della muscolatura liscia, diminuzione delle resistenze periferiche e riduzione del volume circolatorio
- a livello renale aumento della natriuresi, diuresi, aumento della permeabilità capillare glomerulare, riduzione della sintesi di renina
- a livello surrenale inibizione della sintesi di aldosterone.

I PN sono in grado di indurre una significativa riduzione delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa polmonare<sup>9</sup>.

La necessità di abbinare una demodulazione del RAAS all'inibizione della NEP è stata soddisfatta da una nuova classe farmacologica ARNI che sfrutta i vantaggi del potenziamento del sistema di PN attraverso l'inibizione della NEP e del blocco selettivo del recettore AT1 dell'Angiotensina II da parte degli AREB che comporta:

- inibizione dell'angiotensina II che viene formata attraverso le vie non ACE-dipendenti
- favorisce l'azione dell'angiotensina II libera che, non essendo in grado di legarsi ai recettori AT1 occupati dall'ARB, esercita la sua azione sui recettori AT II mediando, diversamente dagli effetti del legame con AT1, vasodilatazione e miglioramento della funzione vascolare e cardiaca<sup>10</sup>.

Si registra infine un mancato aumento della concentrazione e accumulo di bradichinina poiché non vi è blocco dell'enzima ACE, ciò si traduce in un rischio minore di angioedema rispetto all'ACE-i. Sacubitril/Valsartan consentendo una simultanea inibizione di NEP e RAAS .

Quindi questa nuova classe di farmaci, gli ARNI, ottiene due effetti farmacologici fondamentali: incremento degli effetti positivi del sistema dei PN e blocco degli effetti negativi dell'attivazione del RAAS<sup>11-13</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nozzoli C, Genuini G, Fabbri ML. Broncopneumopatia cronica ostruttiva e comorbilità croniche. XV Congresso Nazionale FADOI, Bologna 16-19 maggio 2010. Italian Journal of Medicine 2011; 5S: S1-S2.
2. Mannino DM, Thorn D, Swense, et al. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur Respir J 2008; 31: 204-12.
3. Mascarenhas J, Lourenço 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.
4. Di Tano G, Frattini S, Pirelli S. Differenze tra betabloccanti nei pazienti con scompenso cardiaco e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Giornale Italiano di Cardiologia 2011; 12: 588-95.
5. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of  $\beta$  blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. BMJ 2011; 342: d2549.
6. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 2006; 12: 10-38.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 1476-88.
8. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998; 339: 321-8.
9. Marcus LS, Hart D, Packer M, Yushak M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patient with congestive heart

failure. A double-blind placebo controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996; 94: 318-9.

10. Borghi C, Rossi F. Position paper SIF-SIIA. Ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e dei farmaci che inibiscono tale sistema nelle malattie cardiovascolari: complessità e criticità. *Ipertensione e prevenzione cardiovascolare* 2015; 22: 43-71.
11. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci* 2016; 130: 57-77.
12. Coersin A et al Monografia Entresto Focus anno XX n°14 dicembre 2017
13. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial . *JACC Heart Fail* 2016; 4: 816-22.

Dott. Salvatore D'Antonio, UOC Broncopneumologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: skip50@libero.it

# L'aderenza ai percorsi assistenziali

**M. Di Martino, A. Lallo**

In base a recenti stime riportate nel Piano Nazionale della Cronicità "circa il 70-80% delle risorse sanitarie a livello mondiale oggi viene speso per la gestione delle malattie croniche; il dato diviene ancora più preoccupante alla luce delle più recenti proiezioni epidemiologiche, secondo cui nel 2020 esse rappresenteranno l'80% di tutte le patologie nel mondo"<sup>1</sup>. Date queste premesse, risulta fondamentale che le evidenze scientifiche orientate alla corretta gestione delle patologie croniche trovino ampia e corretta applicazione nella pratica clinica. In questo lavoro, è stato analizzato il divario tra la '*real world practice*' e le principali linee guida volte al corretto trattamento e monitoraggio della BPCO e del diabete di tipo II, patologie estremamente rilevanti in termini di salute pubblica a causa delle elevate prevalenze e degli alti costi sostenuti dai Sistemi Sanitari Regionali. Si puntualizza come queste valutazioni siano state effettuate per tutte le ASL e tutti i Distretti sanitari della Regione Lazio, indipendentemente dalla concreta implementazione di un percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA) sul territorio. I dati della Regione Lazio sono stati confrontati con quelli misurati in altre Regioni italiane: Lombardia, Emilia-Romagna e Sicilia<sup>2</sup>.

Per quel che riguarda le linee guida della BPCO, l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri, nei casi di BPCO da moderata a molto grave, suggerisce di effettuare almeno una visita pneumologica all'anno. Inoltre, in base alle raccomandazioni nazionali e internazionali, nella BPCO da moderata a molto grave, il trattamento regolare con broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione è in grado di controllare i sintomi, ridurre l'insorgenza di riacutizzazioni e migliorare la qualità di vita del paziente<sup>3</sup>. In questo studio, l'aderenza al trattamento farmacologico è stata valutata attraverso la "proporzione di giorni coperti" (PDC) che misura quanta parte del follow-up individuale è stata adeguatamente coperta dalla terapia. Sono stati considerati aderenti i pazienti con una PDC > del 75%.

Sono stati analizzati circa 3000 pazienti con BPCO ricoverati nella Regione Lazio a causa di un'esacerbazione della patologia nell'anno 2015. L'analisi mostra una ridotta aderenza alle linee guida e una sostanziale variabilità tra le Regioni oggetto del confronto. Nella Regione Lazio, i pazienti che presentavano almeno una visita pneumologica nei 12 mesi successivi alla dimissione ammontava al 48.4% mentre, nello stesso periodo di osservazione, risultava aderente al trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione solo il 28.7% dei pazienti. Questi dati trovano conferma in un lavoro precedentemente pubblicato<sup>4</sup>.

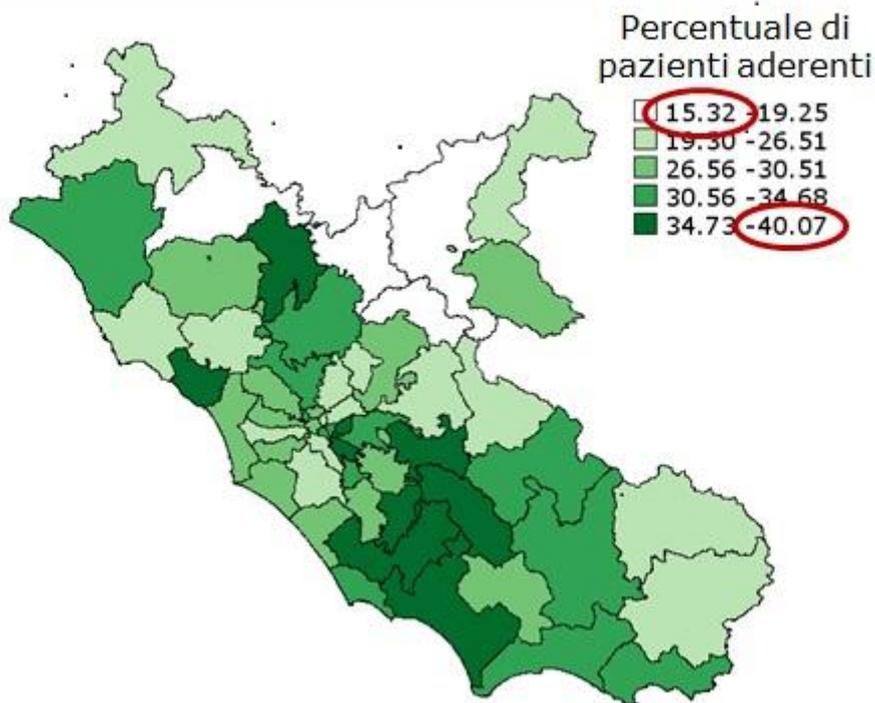
Inoltre, l'aderenza alle linee guida, sia in termini di visite specialistiche di controllo sia in termini di aderenza al trattamento, diminuiva progressivamente a partire dalla classe di età 65-74 anni, a evidenziare come queste fasce di popolazione, certamente svantaggiate in termini di accesso alle cure ottimali, andrebbero supportate da politiche socio-sanitarie che prevedano un approccio pro-attivo all'assistenza. Questo tema assume maggiore rilevanza se si considera il costante invecchiamento della popolazione italiana. I modelli organizzativi dovrebbero tenerne conto, muovendo verso aspetti fino ad ora affrontati solo superficialmente quali l'integrazione tra Ospedale e territorio, con particolare

*M. Di Martino, A. Lallo - "L'aderenza ai percorsi assistenziali"*

riferimento alla *transition of care*, all'integrazione delle diverse figure professionali che operano sul territorio, (medici di medicina generale, specialisti ambulatoriali, infermieri) e al coinvolgimento attivo delle farmacie nei modelli integrati di assistenza. Le numerose teorie esistenti che affrontano questi temi non trovano ancora un'adeguata realizzazione nella pratica clinica.

Un dato decisamente interessante è costituito dal fatto che la variabilità nell'aderenza alle Linee Guida osservata all'interno della Regione Lazio sembra essere maggiore rispetto alla variabilità osservata tra le diverse Regioni partecipanti allo studio<sup>2</sup>. Infatti, nella Regione Lazio, la proporzione di pazienti con BPCO aderenti al trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione nei 12 mesi successivi la dimissione ospedaliera, variava da un 15% a un 40%, in base al Distretto Sanitario di assistenza (Figura 1). Probabilmente, tale variabilità, osservata all'interno di una medesima Regione, non è compatibile con un Sistema Sanitario che ambisce ad essere universalistico ed equo. Passando dall'analisi dei "processi" all'analisi degli esiti, con particolare riferimento ai tassi di mortalità e di riospedalizzazione, emerge nuovamente una rilevante variabilità tra le quattro Regioni considerate.

**Figura 1. Aderenza al trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione per Distretto sanitario di assistenza. Lazio, 2015-2016**



A questo punto, è lecito chiedersi se, anche in un contesto di reale pratica clinica, l'aderenza al trattamento farmacologico costituisca davvero un fattore protettivo nei confronti della mortalità. A tal fine è stata condotta un'analisi "parallela", con un disegno dello studio specifico per valutare la relazione processo-esito. Ebbene, nella Regione Lazio, il trattamento farmacologico risultava significativamente protettivo. L'aderenza al

trattamento riduceva la mortalità del 16% ( $p\text{-value} < 0.05$ ). Passando dalla misura relativa di effetto alla misura assoluta, il dato è ancora più interessante: dei circa 2300 decessi osservati nei sei anni dopo la dimissione, quasi 350 sarebbero stati evitati se tutti i pazienti fossero stati aderenti al trattamento.

Per quel che riguarda la patologia diabetica, sulla base di solide evidenze scientifiche, uno stretto controllo dei parametri biochimici e metabolici (emoglobina glicata, profilo lipidico, microalbuminuria, funzionalità renale e fondo oculare) riduce il rischio di complicanze microvascolari e l'incidenza di eventi cardiovascolari<sup>5</sup>.

Sono stati analizzati circa 365.000 pazienti diabetici di tipo II, seguiti per un anno a partire dal 01/01/2016. L'aderenza alle linee guida nella Regione Lazio appare piuttosto bassa rispetto alle altre Regioni. Emoglobina glicata (almeno due misurazioni in un anno): 34.4%; profilo lipidico: 55.3%; microalbuminuria: 28.2%; funzionalità renale: 59.6%; fondo oculare: 15.0%.

Le basse proporzioni di aderenza alle linee guida, soprattutto se confrontate con le altre Regioni partecipanti al Progetto, potrebbero in parte essere spiegate dall'ampio ricorso al privato che caratterizza la Regione Lazio. Le prestazioni *out of pocket*, non essendo erogate in convenzione col Sistema sanitario regionale, non vengono registrate nei Sistemi informativi sanitari della Regione, generando una sottostima nella valutazione del fenomeno. Resta da chiedersi se un ricorso al privato così ampio, certamente maggiore rispetto alle altre Regioni analizzate, sia, in qualche misura, un'evidenza indiretta del "fallimento" del Sistema sanitario regionale "pubblico" che, in alcuni ambiti assistenziali, presenta notevoli carenze in termini di tempestività e qualità delle cure.

Sono attualmente in corso analisi specifiche di tipo costo-beneficio per valutare la relazione tra i costi "attribuibili all'aderenza alle linee guida" (ad esempio, i costi a carico del Sistema sanitario regionale per garantire il monitoraggio dei parametri biochimici e metabolici o l'aderenza al trattamento antidiabetico) e i costi che si potrebbero evitare riducendo le complicanze e le ospedalizzazioni. Questi risultati assumeranno una grande rilevanza in termini di programmazione sanitaria, soprattutto in relazione alla sostenibilità di un Sistema Sanitario pubblico chiamato a rispondere a sfide sempre più difficili, in un regime di risorse economiche estremamente limitate.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione sanitaria. Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016. <http://www.salute.gov.it/>
2. Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione sanitaria. Nuovo sistema di garanzia dei livelli essenziali di assistenza monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico terapeutico e assistenziali. 2017. <http://www.salute.gov.it/>
3. Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, et al. Use patterns of long-acting bronchodilators in routine COPD care: the OUTPUT study. COPD 2014; 11: 414-23.

4. Di Martino M, Ventura M, Cappai G, et al. Adherence to Long-acting bronchodilators after discharge for COPD: how much of the geographic variation is attributable to the hospital of discharge and how much to the primary care providers? *COPD* 2017; 14: 86-94.
5. NICE clinical guidelines. The management of type 2 diabetes. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. May 2008. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg87/documents/type-2-diabetes-update2>

Dott. Mirko Di Martino, Dott.ssa Adele Lallo, Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio.

Per la corrispondenza: [m.dimartino@deplazio.it](mailto:m.dimartino@deplazio.it); [giuseppe.munaf@gmail.com](mailto:giuseppe.munaf@gmail.com)

# Esperienza di applicazione di PDTA nella BPCO

## R. Bartolomucci

Il 7 ottobre 2015 è stato pubblicato il decreto n° 200474/2015 del Commissario ad acta relativo alla gestione del paziente cronico da utilizzarsi a livello territoriale per la Broncopneumopatia Cronico Ostruttiva (BPCO), Scompenso Cardiaco, Terapia anticoagulante orale (TAO) e Diabete.

Con il Decreto della Regione Lazio n°113 del 11 aprile 2016<sup>1</sup> si iniziava la sperimentazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Broncopneumopatia Cronico Ostruttiva (BPCO) in due distretti della ASL Roma E attualmente Roma 1: Distretti 1 e 14.

I due Distretti sono stati scelti in quanto sedi di due super Unità di Cure Primarie (UCP) di venti Medici di Medicina Generale ciascuno che svolgevano la loro attività assistenziale all'interno dei Presidi della ASL: Casa della Salute di via Fra' Albenzio per il Distretto 1 e Poliambulatorio di Piazza San Zaccaria Papa per il Distretto 14.

Nel Distretto 1, nella stessa Casa della Salute, esisteva già la possibilità di eseguire gli accertamenti previsti per la diagnosi e relativa presa in carico dei pazienti con sospetta BPCO per l'avvio al percorso (PDTA).

Nel Distretto 14, invece, è stato necessario attivare, nel Comprensorio di Santa Maria della Pietà, un Ambulatorio di Pneumologia e Spirometria, gestito dai Pneumologi del San Filippo Neri, da affiancare ai preesistenti ambulatori di Cardiologia e Radiologia. Si precisa che il PDTA prevede anche la partecipazione dei Professionisti Infermieri con finalità di assistenza e formazione del Paziente.

Nella presentazione si farà riferimento solo alla esperienza del Distretto 14 riguardante l'attività dei venti Medici di Medicina Generale (MMG) della UCP di San Zaccaria Papa e l'attività di altri cinque Medici di una UCP territoriale.

Sono stati esaminati circa cento pazienti di cui il 70% con diagnosi confermata di BPCO.

Dei settanta pazienti esaminati sono stati avviati al percorso sessanta pazienti, mentre dieci sono stati esclusi per limiti di età (superiore agli ottanta anni).

Non è stato possibile ottenere dal Distretto i dati ufficiali definitivi.

Il bilancio provvisorio della nostra esperienza è basato sulla valutazione degli obiettivi finora raggiunti e delle criticità superate.

Per l'identificazione degli obiettivi del PDTA si è tenuto conto del Decreto del commissario ad Acta «Linee di indirizzo per la gestione a livello territoriale della presa in carico del paziente cronico e relativo percorso attuativo e degli «Obiettivi salute e medicina d'iniziativa» previsti dall'ultimo ACN del 21/12/2017<sup>2</sup>.

Per l'identificazione delle criticità nella gestione della BPCO si è preso spunto dalla ricerca «PDTA standard per le patologie croniche, 11 ASL a confronto nella gestione della rete dei servizi per BPCO, tumore polmonare, ictus, scompenso cardiaco e artrite reumatoide» effettuata dall'Università Bocconi di Milano (Cergas) e FIASO (Federazione Italiana Aziende Sanitarie ospedaliere)<sup>3</sup>.

La finalità dello studio era quella di valutare la possibilità di raggiungere il maggior numero di obiettivi previsti nelle linee di indirizzo per il paziente cronico descritte nel decreto.

1. Incrementare il numero di diagnosi precoci corrette e di un'adeguata stadiazione della BPCO. Obiettivo raggiunto. All'inizio della sperimentazione si partiva da un basso livello di diagnosi, spesso tardive, da una difficile differenziazione tra asma e BPCO, tests di valutazione funzionale ventilatoria (spirometria) troppo poco richiesti. Tutti i parametri sono migliorati con l'applicazione del PDTA.
2. Trattare i pazienti affetti da BPCO conformemente allo stato di gravità, secondo le linee guida indicate nel decreto della regione Lazio (1). Obiettivo raggiunto. All'inizio della sperimentazione venivano spesso utilizzate terapie non conformi alle attuali evidenze riportate da linee guida; non veniva rispettata la continuità terapeutica.
3. Attivare interventi di formazione e sensibilizzazione degli operatori sanitari. Obiettivo non raggiunto. Si è rilevata una bassa aderenza da parte dei MMG (dieci su venticinque) dovuta a scarsa motivazione. Il PDTA è recepito come un ulteriore aggravio burocratico piuttosto che un elemento di valorizzazione della professionalità nella prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie croniche non trasmissibili.
4. Razionalizzazione degli accessi e miglioramento della disponibilità dei servizi diagnostico-terapeutici-riabilitativi. Obiettivo raggiunto. Gli accessi previsti alla sede del PDTA (Santa Maria della Pietà), programmati e prenotati dal MMG insieme al paziente, sono sostanzialmente due per la presa in carico e prevedono: l'esecuzione di esami ematochimici, rx torace, spirometria semplice, test di BD farmacologica, visita cardiologica, ecg, visita pneumologica.
5. Riduzione del numero di riacutizzazioni di BPCO. Obiettivo raggiunto. I pazienti arruolati sono in gran parte di neo diagnosi e non eseguivano alcun trattamento specifico. In generale, però, si è già registrata una riduzione delle riacutizzazioni, dovuta probabilmente ad una continuità terapeutica rispettata.
6. Miglioramento della gestione della riacutizzazione e qualità dell'intervento. Obiettivo raggiunto. Il PDTA consente la rivalutazione specialistica, laboratoristica e strumentale in tempi molto brevi, con accessi razionalizzati secondo criteri ben definiti.
7. Soddisfazione del paziente con relativo miglioramento della qualità della vita; facilità di accesso agli esami necessari per la diagnosi; facilità di accesso alle cure. Obiettivo raggiunto. E' stato l'elemento più evidente del percorso. La totalità dei pazienti ha espresso la sensazione di vivere una sanità totalmente diversa, tutta al positivo.

Lo studio si proponeva anche di valutare se le criticità nella gestione del paziente affetto da BPCO venivano migliorate dall'applicazione del percorso.

1. Molteplicità degli erogatori di servizi. Superata. Riduzione drastica degli erogatori ad un solo erogatore, Santa Maria della Pietà, in ambito territoriale extra ospedaliero.
2. Eterogeneità dei flussi informativi con meccanismi di accesso complessi e a volte insuperabili. Non superata. L'accesso ai servizi informatici avviene da parte del MMG, richiede l'utilizzo di due password ed è esclusivamente rivolto alla prenotazione degli esami e delle visite, trascurando completamente la comunicazione tra i vari attori.
3. Scarsa tenuta di comportamenti coordinati spesso dovuta alla molteplicità delle relazioni contrattuali. Superata. Ogni attore gestisce il proprio campo d'azione seguendo procedure predefinite e catalogate.
4. Scarsa centralità delle professioni infermieristiche e creazione di ambulatori dedicati. Non superata. Non esistono ambulatori dedicati, gestiti da professionisti infermieri a stretto contatto col MMG, che potrebbero migliorare soprattutto gli aspetti della prevenzione e dell'adesione alla terapia.
5. Scarsa propensione all'interscambio tra pluralità di saperi nel rapporto tra ospedale e territorio. Non superata. Il dialogo tra professionisti è mediato solo dal paziente e spesso non ci si conosce tra attori dello stesso progetto.

In conclusione il bilancio di questo periodo di sperimentazione del PDTA BPCO nel distretto 14 della ASL Roma 1 è sicuramente positivo avendo raggiunto la maggior parte degli obiettivi che ci si era posti e superato molte delle criticità che si erano presentate. La soddisfazione dei pazienti che hanno intrapreso il percorso è andata oltre ogni aspettativa del medico e del paziente stesso. Fondamentale è la motivazione di tutti gli operatori, ma, in particolare, dei MMG quali principali artefici dei PDTA.

È fortemente auspicabile che vengano attivati interventi di formazione e sensibilizzazione.

È fondamentale che si crei una comunicazione efficace e condivisa tra tutti gli operatori sanitari, che vengano resi omogenei i flussi informativi con modalità di accesso semplici e diretti, oltre a prevedere lo strumento dell'audit clinico per il confronto tra professionisti.

Tutto ciò al fine di rendere tutti protagonisti di un cambiamento che, da qui a breve, inevitabilmente modificherà l'idea di sanità di ogni cittadino ed operatore sanitario.

## BIBLIOGRAFIA

1. Regione Lazio. Decreto del Commissario ad Acta (delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013) n.U00113 del 11 aprile 2016. DCA 7 ottobre 2015, n. 474. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e Diabete - prestazioni prescrivibili. [http://www.regione.lazio.it/binary/rl\\_sanita/tbl\\_normativa/SAN\\_DCA\\_U00113\\_11\\_04\\_2016.pdf](http://www.regione.lazio.it/binary/rl_sanita/tbl_normativa/SAN_DCA_U00113_11_04_2016.pdf).

2. Regione Lazio. Decreto del Commissario ad Acta (delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013) n. U00474 del 07 ottobre 2015. Linee di indirizzo per la gestione a livello territoriale della presa in carico del paziente cronico e relativo percorso. [http://www.regione.lazio.it/binary/rl\\_sanita/tbl\\_normativa/SAN\\_DCA\\_U00474\\_7\\_ottobre\\_2015\\_Linee\\_di\\_indirizzo\\_per\\_la\\_gestione\\_a\\_livello\\_territoriale\\_della\\_presa\\_in\\_carico\\_d\\_el\\_paziente\\_cronico\\_e\\_relativo\\_percorso\\_attuativo.pdf](http://www.regione.lazio.it/binary/rl_sanita/tbl_normativa/SAN_DCA_U00474_7_ottobre_2015_Linee_di_indirizzo_per_la_gestione_a_livello_territoriale_della_presa_in_carico_d_el_paziente_cronico_e_relativo_percorso_attuativo.pdf).
3. Tozzi VD, Longo F, Pacileo G, Salvatore D, Pinelli N, Morando V. PDTA standard per le patologie croniche, 11 ASL a confronto nella gestione della rete dei servizi per BPCO, tumore polmonare, ictus, scompenso cardiaco e artrite reumatoide. [A cura di] Cergas, FIASO, Egea, 2014. <https://www.unibocconi.it/wps/wcm/connect/72064c0b-017f-4682-b36d-d651681d246f/PDTA.pdf?MOD=AJPERES>.

Dott. Remo Bartolomucci, MMG, Asl RM1 - Distretto 14 - UCP S. Zaccaria Papa

Per la corrispondenza: [studiobartolomucci@gmail.com](mailto:studiobartolomucci@gmail.com)

# Trattamenti in Oncologia: risultati positivi (e effetti collaterali su Cuore e Polmone)

**S. Greco, C. Borghesi**

Negli ultimi 10 anni le strategie di trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) si sono evolute dall'impiego della chemioterapia con un approccio "one fits all" ad una gestione più personalizzata basata sull'identificazione di differenti sottotipi tumorali che esprimono specifici marcatori<sup>1</sup>. Ad oggi, circa la metà dei pazienti con NSCLC metastatico viene trattato, in prima linea, con terapie a bersaglio molecolare (circa il 20%) o con immunoterapia (circa il 30%) cioè con terapie che hanno un'efficacia spesso superiore e un profilo di tossicità molto più favorevole rispetto alla chemioterapia tradizionale e che consentono a questi pazienti una qualità di vita impensabile fino a pochi anni fa. Grazie all'intensa attività di ricerca clinica in atto e all'alto numero di molecole in fase di studio, è facile prevedere che queste percentuali cresceranno ulteriormente nei prossimi anni<sup>2</sup>.

## TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE

L'Epidermal Growth Factor Receptor è un recettore, la cui attivazione determina la crescita cellulare, la proliferazione e la ridotta apoptosi ed è coinvolto nel normale metabolismo degli epitelii<sup>3</sup>. In presenza di mutazioni cosiddette "attivanti" del dominio tirosinocinasico (l'area della molecola che media la trasmissione del segnale all'interno della cellula), l'attivazione del recettore avviene in maniera continua e determina la trasformazione della cellula normale in una cellula neoplastica. Le mutazioni attivanti più comuni sono le delezioni a carico dell'esone 19 del gene e le mutazioni puntiformi nell'esone 21 e si riscontrano più frequentemente nel sesso femminile, nell'etnia asiatica e nei non fumatori<sup>4</sup>. Gli inibitori del dominio tirosino-chinasico dell'EGFR (EGFR-TKI) sono piccole molecole che si legano al dominio tirosino-chinasico al posto della molecola di ATP e impediscono la trasmissione intracellulare del segnale oncogeno, inibendo la crescita cellulare, la neo-angiogenesi, l'invasione e la produzione di metastasi<sup>3</sup>. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia degli EGFR TKI nel trattamento degli adenocarcinomi con mutazione dell'EGFR, che rappresentano circa il 15% degli adenocarcinomi nei caucasici e che vengono identificati con un test molecolare (PCR o sequenziamento del DNA)<sup>4, 5</sup>. Attualmente sono commercializzati in Italia tre EGFR-TKI, due di I generazione (gefitinib ed erlotinib) e uno di II generazione (afatinib): tutti hanno dimostrato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) doppia o tripla rispetto alla chemioterapia<sup>5</sup>. Il profilo di tossicità di questi farmaci è caratterizzato da un'alta percentuale di effetti collaterali di lieve entità, principalmente legati all'azione dell'EGFR normale nel trofismo degli epitelii: rash acneiforme, diarrea, paronichia, stomatite. E' ormai ben noto che la gravità di questi effetti collaterali è tanto più contenuta quanto la sua gestione è precoce ed attenta, che si ottiene prima di tutto attraverso l'educazione del paziente.

Malgrado questi farmaci siano efficaci in circa l'80% dei pazienti, con alti tassi di risposte parziali e complete al trattamento, dopo circa 10-12 mesi (mediana), la neoplasia

sviluppa resistenza al farmaco e il paziente sperimenta una progressione di malattia<sup>6</sup>. La ricerca ha dimostrato che nel 50% dei casi, la resistenza è dovuta ad una singola mutazione puntiforme (treonina invece di metionina) in posizione 790 del gene per l'EGFR: questa mutazione modifica nuovamente la tasca per l'ATP del dominio TK e impedisce il legame dei TKI di I e II generazione<sup>7</sup>. L'osimertinib è un TKI in grado di legarsi alla molecola di EGFR portatrice della doppia mutazione (mutazione attivante + mutazione di resistenza), impedendo il legame con l'ATP e la trasmissione intracellulare del segnale oncogeno<sup>8</sup>. Lo studio AURA3, pubblicato nel 2017, ha dimostrato come l'assunzione di osimertinib in seconda linea dopo comparsa di resistenza al trattamento di prima linea, riesce a prolungare di circa un altro anno la PFS di pazienti con adenocarcinoma polmonare metastatico e mutazione attivante dell'EGFR. Al momento attuale, quindi (l'osimertinib verrà commercializzato in Italia da giugno 2018), questi pazienti hanno di fronte due anni di trattamento orale in regime ambulatoriale (si tratta di compresse da assumere tutti i giorni), con un'ottima qualità di vita, prima di essere avviati al trattamento chemioterapico.

Il gene ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) è un oncogene embrionale, in grado di attivare una serie di vie biochimiche intracellulari che portano alla proliferazione cellulare incontrollata, all'inibizione dell'apoptosi, alla neoangiogenesi, alla metastatizzazione, in una parola alla trasformazione della cellula in senso neoplastico<sup>9</sup>. In condizioni normali, nell'adulto, il gene ALK non viene trascritto, ma a causa di una traslocazione o di un'inversione cromosomica, il gene ALK può finire sotto il controllo del gene regolatore di un altro gene che viene trascritto di frequente: le traslocazioni ALK sono responsabili di circa il 5% degli adenocarcinomi nelle popolazioni caucasiche e sono più frequenti nei giovani e nei non fumatori<sup>4-6</sup>. Anche la proteina ALK ha un dominio tirosinchinasi con un ruolo chiave nella trasmissione intracellulare del segnale; nel 2009 è stato scoperto che un'inibitore della tirosino-chinasi di MET, il crizotinib, era in grado di legarsi alla TK di ALK e dopo una veloce sperimentazione di fase I e in fase III che ne hanno dimostrato l'efficacia, il farmaco è stato approvato e commercializzato per l'utilizzo in prima linea nei pazienti con adenocarcinoma metastatico dovuto a traslocazione ALK. Il tasso di risposta dimostrato dal crizotinib è pari a circa l'80%, addirittura superiore a quello degli EGFR-TKI, con una PFS paragonabile, di 10-12 mesi. Anche il crizotinib è caratterizzato da un profilo di tossicità estremamente favorevole, con un'elevata incidenza di effetti collaterali di lieve entità (in particolare i disturbi visivi) e una minima quota di effetti collaterali gravi, principalmente l'incremento delle transaminasi secondario a danno epatico. Purtroppo, il trattamento con crizotinib condivide con quello degli altri TKI l'inevitabile comparsa di resistenza, che si manifesta dopo 10-12 mesi. I meccanismi di resistenza sono molteplici e non è stato identificato un meccanismo prevalente contro il quale costruire una nuova molecola; la ricerca farmacologica si è quindi orientata verso la sintesi di farmaci a maggiore affinità nei confronti del recettore TK. Sono attualmente in fase di commercializzazione almeno tre inibitori di ALK: ceritinib, brigantini e alectinib. Tra questi l'alectinib ha dimostrato la migliore tollerabilità, mentre il brigantini è stato associato ad una percentuale insolitamente elevata di polmoniti immuno-mediate, che rappresentano un raro ma potenzialmente letale effetto collaterale di tutti i TKI. Il trattamento di seconda linea con questi farmaci si è dimostrato in grado di prolungare di circa un altro anno la PFS dei pazienti con questo sottotipo di adenocarcinoma.

L'imaging ha un ruolo limitato nel predire la presenza delle diverse mutazioni attivanti, tuttavia alcune caratteristiche radiologiche sono più frequentemente riscontrate in presenza di determinate mutazioni. Ad esempio, le alterazioni ground glass o il broncogramma aereo sono più comuni nelle neoplasie con mutazione dell'EGFR<sup>10</sup>. Tra gli adenocarcinomi in fase avanzata o metastatica, i tumori EGFR mutati sono più frequentemente ovaliformi, mentre quelli con altre mutazioni o quelli senza mutazioni identificate tendono ad essere più voluminosi, di forma irregolare ed a contenere aree di calcificazione<sup>11</sup>. I margini spiculati sono più comuni nelle forme con mutazione dell'EGFR, mentre i margini lobulati si osservano più spesso in quelli con traslocazione ALK<sup>12</sup>. Per quanto attiene alle sedi di metastatizzazione, i tumori ALK+ sono associati più frequentemente a linfangite carcinomatosa, a linfadenopatie mediastiniche (N2 o N3) ed a metastatizzazione pleurica o pericardica, mentre le forme EGFR+ hanno una maggiore tendenza alla disseminazione ematogena, ad esempio a livello polmonare o osseo, e meno alla produzione di metastasi linfonodali<sup>12, 13</sup>. Sono stati effettuati anche diversi studi sulle caratteristiche metaboliche degli adenocarcinomi con mutazioni attivanti mediante PET-TC con 18-FDG<sup>14, 15</sup>. Il SUV (Standard Uptake Value) delle neoplasie ALK+ tende ad essere più elevato di quello delle neoplasie EGFR+ o di quelle senza una mutazione identificabile<sup>16</sup>. Nonostante ciò, il ruolo della PET-TC nella valutazione dei tumori con mutazione attivante e nella determinazione della risposta ai TKI non è ancora stata chiaramente definita<sup>17</sup>.

Per quanto attiene il ruolo dell'imaging nella definizione della tossicità da TKI, certamente la TC ad alta risoluzione ha un'importanza chiave nella diagnosi delle manifestazioni di tossicità polmonare da TKI, che possono includere i quadri più diversi, dal danno alveolare diffuso alla polmonite organizzativa, alla fibrosi polmonare<sup>18</sup>. La TC può essere d'aiuto anche per diagnosticare alcune forme di colite da erlotinib o le cisti renali complesse da crizotinib che mimano neoplasie renali primitive o metastatiche<sup>19, 20</sup>.

## L'IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia è basata sul fatto che il sistema immune ha, in condizioni fisiologiche, un'azione antitumorale molto efficace. Le cellule tumorali maligne, però, sono in grado di evitare l'azione citotossica dei linfociti T grazie alla loro capacità di attivare i check-point inibitori, specifiche vie metaboliche dei linfociti T attivate attraverso la stimolazione di specifici recettori che sono in grado di determinare l'apoptosi delle cellule T. In condizioni fisiologiche, l'attivazione dei check-point inibitori si verifica per limitare le reazioni immunitarie troppo intense ed evitare il danneggiamento eccessivo dei tessuti in cui queste reazioni si svolgono: in presenza di alte concentrazioni di citochine infiammatorie, come IFN-gamma ed interleuchina 12, le cellule dendritiche esprimono alcune molecole (ad esempio il PD-L1), che, legandosi al relativo recettore (ad esempio il PD1) sui linfociti T, ne determinano l'apoptosi. La cellula neoplastica maligna è in grado di mimare l'intera sequenza degli eventi, dalla produzione di IFN-gamma e IL12 all'espressione dei ligandi (come il PD-L1), con conseguente attivazione dei check-point inibitori e apoptosi dei linfociti T peritumorali che diventano così incapaci di un'efficace attività antitumorale.

L'immunoterapia consiste della somministrazione di anticorpi monoclonali in grado di legarsi in maniera specifica ai recettori linfocitari dei check-point inibitori e di bloccarli: viene impedita, così, l'apoptosi dei linfociti T indotta dalle cellule tumorali e, naturalmente, anche quella indotta dalle cellule dendritiche<sup>21</sup>.

Il Pembrolizumab e il Nivolumab sono i soli anticorpi monoclonali attualmente commercializzati in Italia per il trattamento di I e II linea del NSCLC avanzato o metastatico. Il Nivolumab è stato approvato nel 2015 per il trattamento sia del carcinoma squamoso che di quello non squamoso in fase avanzata o metastatica refrattario alla chemioterapia e la sua somministrazione non richiede di testare, prima, l'espressione del PD-L1 sulle cellule tumorali. Due trial di fase III, il Check Mate 017 e il Check Mate 057, hanno dimostrato la maggiore efficacia del Nivolumab rispetto al Docetaxel nel trattamento di seconda linea del NSCLC avanzato e metastatico, confermando i dati osservati negli studi di fase I e II. Nel CheckMate 017, la mediana di sopravvivenza era 9.2 mesi nei pazienti trattati con Nivolumab e 6 mesi in quelli trattati con Docetaxel; nel CheckMate 057, la mediana di sopravvivenza era 12.2 mesi nel gruppo sperimentale vs 9.4 mesi nei pazienti trattati con Docetaxel<sup>22</sup>. Solo in quest'ultimo studio, il farmaco dimostrava un'efficacia molto maggiore nelle neoplasie che esprimevano in alta percentuale il PD-L1<sup>23</sup>.

Il Pembrolizumab è il primo immunoterapico approvato per il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC metastatico, ma al contrario di quanto avviene per il Nivolumab, può essere prescritto solo in presenza di un'espressione di PD-L1, determinata con l'immunoistochimica, superiore al 50%. L'impiego del Pembrolizumab è supportato dallo studio KEYNOTE-024, nel quale l'efficacia del Pembrolizumab veniva confrontata con quella delle doppiette a base di platino nel trattamento di I linea dei pazienti con NSCLC metastatico che esprimevano il PD-L1 in almeno il 50% delle cellule tumorali<sup>24</sup>. Il trattamento con immunoterapia era associato ad un miglioramento della PFS (10.3 vs 6 mesi), della sopravvivenza complessiva a 6 mesi (80% vs 72%) e del tasso di risposta (44.8% vs. 27.8%) rispetto al trattamento chemioterapico standard 2.

Anche gli eventi avversi correlati all'immunoterapia sono completamente diversi rispetto a quelli che si osservano in corso di trattamento chemioterapico, sono di tipo autoimmune e vengono attribuiti ad un ridotta inibizione delle reazioni immunitarie cellulo-mediate<sup>25</sup>. Gli eventi avversi immuno-correlati possono essere estremamente vari e presentarsi con gravità variabile dalle forme molto lievi a quelle gravi o gravissime. Tra le più comuni, ricordiamo le endocrinopatie, in genere di facile gestione, come l'ipo e l'ipertiroidismo o le ipofisiti, e le alterazioni dermatologiche che possono giungere fino alla necrosi epidermica generalizzata. Meno frequentemente si possono riscontrare coliti, nefriti, neuropatie, miocarditi ed epatiti immunomediatae<sup>26, 27</sup>. Una menzione a parte meritano le polmoniti immunomediatae che si verificano nel 5-10% dei pazienti e che in circa l'1% dei casi possono essere di grave entità, al punto di compromettere severamente la funzione respiratoria e richiedere, oltre alla sospensione dell'immunoterapia e l'istituzione di una terapia cortisonica, anche il ricovero ospedaliero e il trattamento ventilatorio. Sono stati descritti diversi pattern TC: con opacità ground glass, tipo polmonite organizzativa, tipo polmonite non specifica (NSIP), tipo polmonite da ipersensibilità e ad interessamento interstiziale. Le manifestazioni radiologiche degli eventi

avversi immunocorrelati possono nel tempo: ad esempio, pazienti con alterazioni tipo polmonite organizzativa possono sviluppare opacità ground glass diffuse e pazienti con opacità di tipo ground-glass possono presentare in un secondo momento opacità a diffusione interstiziale<sup>28</sup>. Le reazioni simil-sarcoidee sono piuttosto rare e possono esordire come noduli diffusi di piccole dimensioni con o senza aree di ground glass ed essere associate a voluminose linfoadenopatie ilari e mediastiniche che pongono importanti problemi di diagnosi differenziale con la progressione della malattia neoplastica<sup>29</sup>.

L'introduzione dell'immunoterapia ha richiesto lo sviluppo di specifici criteri per la valutazione della risposta al trattamento, denominati immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, o immunoRECIST<sup>30, 31</sup>. Sostanzialmente, sono stati adattati i criteri RECIST alle caratteristiche proprie della risposta delle neoplasie all'immunoterapia. Ad esempio, si raccomanda di effettuare una valutazione della risposta mediante due TC effettuate a 4 settimane di distanza l'una dall'altra, sia a causa di un possibile ritardo nella risposta sia a causa di un fenomeno noto come pseudo-progressione. In circa il 10% dei pazienti in trattamento immunoterapico, infatti, si assiste ad un incremento significativo (>20%) delle lesioni o alla comparsa di nuove lesioni che in realtà sono dovuti ad un ricco infiltrato infiammatorio peritumorale che può rendere apparentemente più voluminose lesioni in precedenza visibili alla TC oppure rendere visibili piccole lesioni in precedenza non visualizzabili. L'esecuzione ravvicinata di due TC consente di distinguere la progressione di malattia (ulteriore incremento delle lesioni) dalla pseudo-progressione, in cui si assiste ad una repentina riduzione dimensionale delle lesioni osservate.

## LA CARDIOTOSSICITA' DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE

La cardiotoxicità dei trattamenti antineoplastici è emersa negli ultimi anni, anche grazie al miglioramento della sopravvivenza in molti tipi di neoplasie. Gli studi più importanti riguardano il carcinoma della mammella, in cui è stato ampiamente dimostrato che le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte tra le sopravvissute a questa malattia. Anche gli studi condotti sui bambini colpiti da cancro e guariti grazie alle nuove terapie, hanno documentato come la mortalità cardiovascolare avesse una prevalenza 10-15 volte superiore a quella osservata nei coetanei "sani". La valutazione dello stato di salute cardiovascolare del paziente, quindi, è di grande importanza per mantenere il patrimonio di sopravvivenza assicurato dai moderni trattamenti antineoplastici.

La tossicità dei diversi trattamenti antineoplastici può essere dovuta a danni diretti sul muscolo cardiaco, come la disfunzione ventricolare sinistra e lo scompenso cardiaco, l'ischemia, l'ipertensione arteriosa e le aritmie, oppure indiretti, come la modificazione degli stili di vita. La chemioterapia tradizionale, in particolare quella che include le antracicline, il cisplatino e i taxani, determina un danno diretto dei miociti mediato dalla liberazione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), che possono causare la perossidazione della membrana dei cardiomiociti, o interferire con la DNA topoisomerasi innescando

processi che possono condurre alla disfunzione ventricolare sinistra e allo scompenso cardiaco. Con meccanismi diversi, anche i “nuovi farmaci” possono danneggiare i miociti e ridurre la funzione contrattile del cuore: la stimolazione dei recettori della famiglia HER può interferire con il metabolismo delle cellule cardiache, mentre gli inibitori del VEGF inibiscono la AMP ciclico kinasi, un importante regolatore della risposta dei miociti allo stress. In tutti questi casi, il danno miocardico può essere reversibile o irreversibile a seconda della sua estensione: se supera un certo valore soglia, si determina un deficit contrattile permanente; se, al contrario, il problema viene identificato precocemente e si istituisce un trattamento adeguato, persino il danno da antracicline può essere irreversibile.

L'ipertensione, come è noto, può essere causa di disfunzione ventricolare sinistra. Gli inibitori del VEGF sono frequente causa di ipertensione, mediata principalmente dalla riduzione dell'estensione del letto vascolare, ma anche dall'interferenza con la produzione di molecole ad azione vasoattiva, come quella dell'ossido nitrico, che viene ridotta e quella dell'endotelina, che viene incrementata.

Il VEGF è inoltre notoriamente associato ad un incremento degli eventi trombotici, favoriti dal rilascio di sostanze ad azione pro-coagulante dal carcinoma polmonare (soprattutto nei casi di adenocarcinoma) e di disturbi del ritmo, come l'allungamento dell'intervallo Q-T che può portare allo sviluppo di aritmie ventricolari. Anche il crizotinib, anche se meno frequentemente, può determinare un allungamento del tratto Q-T. In tutti questi casi, va posta particolare attenzione all'interazione con altri farmaci presenti in terapia e al mantenimento di valori normali degli elettroliti plasmatici.

Anche la radioterapia ha una nota cardiotossicità, anche se ridotta rispetto al passato, grazie alle nuove tecniche che consentono di mirare il fascio di radiazioni sulla lesione target risparmiando gli organi circostanti. Il danno dell'endotelio vascolare può determinare la comparsa di aterosclerosi coronarica, mentre la fibrosi che segue l'infiammazione determinata dalle radiazioni può causare valvulopatie, alterazioni della conduzione (per fibrosi del sistema di conduzione con bradicardia e blocchi atrio-ventricolari), pericarditi e disfunzione diastolica.

La diagnosi di danno miocardico è principalmente affidata all'ecocardiogramma che valuta la frazione di eiezione e il miocardial strain, una misura della deformazione miocardica, che consentono di valutare la funzione cardiaca globale e regionale e riconoscere precocemente le deformazioni miocardiche indotte dalla terapia antineoplastica. È ancora in fase di valutazione l'accuratezza diagnostica di marcatori come la troponina: alcuni studi hanno documentato come i pazienti che avevano un valore persistentemente elevato anche un mese dopo il trattamento antineoplastico, erano quelli a maggior rischio di sviluppare una riduzione della frazione di eiezione ed eventi avversi maggiori cardiovascolari.

Non esiste al momento una terapia specifica per la cardiotossicità da farmaci antineoplastici, ma è noto che alcuni farmaci hanno un effetto protettivo sul cuore. Tra questi i beta-bloccanti, in particolare il carvedilolo, per il suo effetto antiossidante, gli ACE

inibitori e i sartanici, per il loro effetto cardioprotettivo, mediato non solo dalla riduzione della pressione arteriosa, ma anche dall'interferenza con la produzione di chinine vasoattive ad azione anti-infiammatoria, come la bradichinina, che giocano un ruolo importante nell'emodinamica locale e sistemica, nella permeabilità vascolare, nella risposta infiammatoria, nell'attivazione neuromonale e nella proliferazione cellulare.

Anche le statine sono dotate di una ben nota attività anti-infiammatoria, solo in parte dovuta alla riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo. La terapia con statine, infatti, è associata ad una riduzione dell'adesione cellulare e dell'infiltrazione monocitaria dell'endotelio, ad una modificazione della migrazione delle cellule muscolari lisce nelle placche in formazione e ad una stabilizzazione delle placche, che possono influire sull'andamento clinico di questi pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gadge SM. Personalized therapy of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Adv Exp Med Biol* 2016; 890: 203-22.
2. Alamgeer M, Ganju V, Watkins D. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 394-401.
3. Pirker R, Filipits M. Targeted therapies in lung cancer. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 188-206.
4. Savas P, Hughes B, Solomon B. Targeted therapy in lung cancer: IPASS and beyond, keeping abreast of the explosion of targeted therapies for lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5: S579-92.
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
6. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 36-54.
7. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
8. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-40.
9. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non small cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
10. Sabri A, Batool M, Xu Z, et al. Predicting EGFR mutation status in lung cancer: proposal for a scoring model using imaging and demographic characteristics. *Eur Radiol* 2016; 26: 4141-7.
11. Hsu JS, Huang MS, Chen CY, et al. Correlation between EGFR mutation status and computed tomography features in patients with advanced pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Imaging* 2014; 29: 357-63.
12. Choi CM, Kim MY, Hwang HJ, et al. Advanced adenocarcinoma of the lung: comparison of CT characteristics of patients with anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement and those with epidermal growth factor receptor mutation. *Radiology* 2015; 275: 272-9.

13. Yamamoto S, Korn RL, Oklu R, et al. ALK molecular phenotype in non-small cell lung cancer: CT radiogenomic characterization. *Radiology* 2014; 272: 568-76.
14. Weiss GJ, Ganeshan B, Miles KA, et al. Noninvasive image texture analysis differentiates K-ras mutation from pan-wildtype NSCLC and is prognostic. *PLoS One* 2014; 9: e100244.
15. Choi H, Paeng JC, Kim DW, et al. Metabolic and metastatic characteristics of ALK-rearranged lung adenocarcinoma on FDG PET/CT. *Lung Cancer* 2013; 79: 242-7.
16. Caicedo C, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Role of [18F]FDG PET in prediction of KRAS and EGFR mutation status in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 2058-65.
17. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, et al. State of the art: response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology* 2014; 271: 6-27.
18. Souza FF, Smith A, Araujo C, et al. New targeted molecular therapies for cancer: radiological response in intrathoracic malignancies and cardiopulmonary toxicity: what the radiologist needs to know. *Cancer Imaging* 2014; 14: 26.
19. Thornton E, Howard SA, Jagannathan J, et al. Imaging features of bowel toxicities in the setting of molecular targeted therapies in cancer patients. *Br J Radiol* 2012; 85: 1420-6.
20. Howard SA, Rosenthal MH, Jagannathan JP, et al. Beyond the vascular endothelial growth factor
21. actor axis: update on role of imaging in non antiangiogenic molecular targeted therapies in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: 919-32.
22. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23: 488-96.
23. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
24. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
25. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
26. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 588-98.
27. Postow MA, Wolchok JD. Ipilimumab: developmental history, clinical considerations and future perspectives. *The Melanoma Letter* 2012; 30: 1-4.
28. Nishino M, Tirumani SH, Ramaiya NH, et al. Cancer immunotherapy and immune-related response assessment: the role of radiologists in the new arena of cancer treatment. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1259-68.
29. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709-17.
30. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2039-47.
31. Wolchok JD, Hoos A, Bohnsack O, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-20.
32. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; 18: e143-52.

Dott.ssa Stefania Greco, dott.ssa Cristina Borghesi, UO di Pneumologia Oncologica,  
Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: StGreco@scamilloforlanini.rm.it

# Aggiornamenti 2018 in tema di Bronchioliti. Una patologia sottodiagnosticata

## G. Munafò

Le Bronchioliti rimangono una patologia, a nostro avviso, in gran parte non diagnosticata e dall'inquadramento a tutt'oggi non rigorosamente definito. Le Bronchioliti sono una patologia polmonare molto più frequente di quanto non venga comunemente percepito.

Questo è anche in relazione ad una certa confusione che si è creata riguardo all'inquadramento nosografico di questa patologia.

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

Abbiamo pertanto proposto una classificazione pratica e semplificata, più precisamente una Classificazione Clinica, pur tenendo conto della Classificazione Istologica e della Classificazione Eziologica.

La nostra proposta, riprende, modificandola, quella che proponemmo, alcuni anni orsono nel testo Si rimanda ai Capitoli sulle IDL nel testo "Trattato di Pneumologia" Verduci Editore 2006, Autori Fiorani-Fiorucci-Munafò-Pasqua-Puglisi.

La Classificazione si propone di essere d'ausilio alla Diagnosi Clinica.

La Classificazione modificata che proponiamo è la seguente:

1. Bronchioliti Ostruttive (Bronchiolitis Obliterans o BOOP o COP- con Polipi Intrabronchiolari).
2. Bronchioliti Costrittive (o Obliterative- Con Restringimento Infiammatorio e Fibrosante - Occupazionale-Postinfettiva e "Bronchiolitis obliterans syndr." associata a Trapianto).
3. RBILD (DIP/RBILD).
4. Bronchioliti Follicolari Linfocitarie
5. (M. Autoimmuni- Idiopatiche- Infettive).
6. Altre Bronchioliti Infettive (VRS- Batteri- TB...).
7. Bronchioliti Associate ad Asma Bronchiale e a Bronchite Cronica.
8. Polmonite da Ipersensibilità (Granulomi non definiti Subepiteliali ed Epiteliali).
9. Bronchioliti non Classificabili.

Sempre per quanto riguarda gli "ausili" alla diagnosi, riguardo alle Bronchioliti un recente articolo di Chest del Novembre 2016, riapre anche la vexata quaestio sulla possibilità del contributo della Fisiopatologia Respiratoria appunto alla diagnosi. Lo studio delle Piccole Vie Aeree ha un evidente riferimento in un parametro specifico, il rapporto fra FEV3 e FEV6, ovvero il rapporto tra il FEV al 3° secondo e il FEV al 6° secondo.

Anche la Semeiotica è indispensabile nella valutazione del Paziente con Bronchiolite.

Si può avere presenza di reperto di “Intrappolamento Aereo”: nella Fase Espiratoria, si ausculta un Evidente Prolungamento della Fase stessa, con una modulazione dell’Espirazione quasi in “2 tempi”. Possono Essere associati Rantoli a Piccole Bolle.

I Sibili e i Fischi veri e propri si auscultano nelle Forme che interessano anche i Bronchi di calibro medio, come nell’Asma propriamente detta.

In generale, dal punto di vista Istologico, esse 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.

L’Imaging è fondamentale per la diagnosi e l’inquadramento nosografico. Ne tratteremo brevemente e rimandiamo anche alla relazione, tenuta nell’ambito del Terzo Corso Cuore Polmone Anno 2018, dal Prof. Giovacchino Pedicelli. Sono solo sospettabili, ma il sospetto non sfugge a un occhio esperto, alla Radiografia standard del Torace. L’Esame principe è la 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 redistribuzione 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.

Come suddetto esistono numerose forme cliniche e istologiche di Bronchiolite.

In particolare, la COP (Polmonite Produttiva Criptogenetica o Cryptogenetic Organizing Pneumonia), era in precedenza definita BOOP (Bronchiolite Obliterante con Polmonite Produttiva o Organizing Pneumonia) Idiopatica. La COP o BOOP idiopatica, deve essere distinta dalla BOOP secondaria ad altra patologia. Esistono numerose forme di BOOP secondaria, un processo quindi che può essere considerato un processo reattivo, per quanto istologicamente definito a numerose patologie. 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.

La BOOP secondaria è presente:

1. In corso di infezioni.
2. Da inalazione di irritanti e tossici (anche occupazionale).
3. Molto frequente è la forma da farmaci (Bleomicina, Amiodarone..).
4. Da radiazioni.
5. In associazione a collagenopatie.

Le modificazioni citoarchitetture 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 COP, contrariamente alla 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 rappresenta, insieme alle forme IgE-mediate e da immunocomplessi, una delle reazioni patologiche più frequenti del polmone ai farmaci (Bleomicina, Amiodarone, altri farmaci).

È una patologia che si presenta in pazienti con un'età media di 50 anni. Il rapporto tra maschi e femmine è di 1:1.

L'Istologia dalla BOOP è caratteristica. Si ha formazione di polipi all'interno del lume bronchiolare (bronchioli respiratori, ma anche dotti alveolari) con 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). All'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). Non essendo la BOOP idiopatica correlata al fumo, contrariamente alla DIP/RBILD, questo dato anamnestico può essere utile in diagnosi differenziale.

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. Per la diagnosi di RB-ILD (Respiratory Bronchiolitis-interstitial Lung Disease).

Nella parete bronchiolare si osserva un modesto infiltrato infiammatorio cronico e lieve fibrosi, che talora si estendono anche alle pareti alveolari vicine. Secondo il documento ATS (Update 2013, aggiornamento del Documento del 2002, Documento ATS ERS sulla Classificazione delle IIP -Polmoniti Idiopatiche Interstiziali), la diagnosi di DIP/RBILD, non necessita di Biopsia Polmonare. È necessario il BAL (Lavaggio Broncoalveolare ottenuto per via Broncoscopica): 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, sulla base dell'opinione degli Autori, 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.

Dilektasli AG, Porszasz J, Casaburi R, et al. A Novel Spirometric Measure Identifies Mild COPD Unidentified by Standard Criteria. CHEST 2016; 150: 1080-90.

Fiorani CM, Fiorucci F, Munafò G, Pasqua F, Puglisi G. Trattato di Pneumologia. Verduci Editore, Roma 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 Jr, 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 non specific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 68-76.

Parment 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. for the INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety on 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](mailto:giuseppe.munafò@gmail.com); <http://giuseppe-munafò.docvadis.it/>

# Aggiornamento nell'imaging delle interstiziopatie

## G. Pedicelli

Dopo incertezze decennali, in gran parte dovute ad *apartheid culturale* fra clinica-radiologia-istologia, le *interstiziopatie* hanno assunto la denominazione di *malattie diffuse del parenchima polmonare* laddove per "parenchima polmonare" s'intende l'insieme delle strutture contenute nel lobulo secondario e per "diffuse" si indica che la patologia in essere possa interessare tutte le componenti anatomiche del lobulo. Lo strumento che ha consentito tale visione unitaria è la Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione (HRCT= High Resolution Computed Tomography), unica tecnica che consente di analizzare e riprodurre in vivo il lobulo secondario e ricostruirne le strutture con diversi accorgimenti che orientino la diagnosi. La semeiotica HRCT in vivo si basa su 4 principali pattern di riferimento che sono: il *pattern alveolare*, il *reticolare*, il *nodulare* ed il *lineare*. Il corretto impiego di tali modelli di riferimento, integrato ed in concordanza con i dati clinici e l'eventuale istologia, consente generalmente di produrre una diagnosi corretta e di grande raffinatezza. Le linee-guida concordate dalle maggiori Società Scientifiche internazionali, per la diagnosi delle *malattie diffuse del parenchima polmonare*, furono pubblicate sul "Blue- Journal" nel 2002<sup>1</sup>: da allora tutti usiamo lo stesso linguaggio e la diagnostica delle interstiziopatie è nettamente migliorata, più precisa, più immediata ed il ricorso alle biopsie chirurgiche di gran lunga ridotte, pressoché rare.

In considerazione della vastità dell'argomento, per la sessione odierna ho ritenuto opportuno limitare la trattazione ad alcuni aspetti particolari correlati al *pattern alveolare* e a quello *nodulare*. Di entrambi gli argomenti presenterò alcuni esempi che si presentano nella pratica clinica più spesso di quanto non si creda. Mi riferisco ad aspetti sorprendenti del pattern alveolare "a vetro smerigliato" ed a quadri di *bronchiolite* largamente ignorati nella diagnostica clinico-radiologica quotidiana.

L'espressione "opacità a vetro smerigliato" o "ground-glass opacity" (GGO) indica un reperto HRCT caratterizzato da aumento della densità polmonare di fondo che tuttavia non elide le strutture vascolo-bronchiali che l'attraversano. Tale reperto si differenzia dalla consolidazione parenchimale nel contesto della quale le strutture bronco-vascolari non sono identificabili.

Spesso nel contesto della GGO è presente un broncogramma aereo. L'iperdensità GGO riconosce diversi meccanismi patogenetici: riempimento solo parziale degli alveoli polmonari, ispessimento flogistico o fibrotico dell'interstizio, incremento volumetrico del sangue che scorre nei capillari. Quest'ultima evenienza è particolarmente interessante e spesso fonte di erronea interpretazione nella pratica diagnostica. La correttezza della sua interpretazione scaturisce dall'osservazione complessiva del quadro cardio-polmonare, dai dati clinici e, non raramente, richiede nella fase di esecuzione dell'esame, una rilevazione supplementare da effettuare in espirazione. Quest'ultima consente una preziosa esaltazione del parenchima polmonare malventilato, l'eventuale intrappolamento aereo e

l'effettivo GGO correlato con reclutamento del letto vascolare di riserva funzionale costituito da una ricca rete capillare che, nel suo insieme, si potrebbe erroneamente configurare come interstiziopatia. Gli esempi presentati sono testimoni dell'evento descritto, rispettivamente in pazienti affetti da BPCO, da bronchiolite costrittiva e dalla più rara ma sotto-diagnosticata Sindrome di Swyer-James.

*L'imaging delle bronchioliti* rientra a pieno titolo nella trattazione delle interstiziopatie, come ufficialmente indicato da Colby nella classificazione proposta nel 2002 (1), tutt'ora accettata dalle maggiori Società Scientifiche internazionali. A giudicare dai referti espressi nella pratica clinica comune, la diagnosi radiologica di bronchiolite, specie nell'adulto, è rara, a fronte di una realtà che indica una frequenza molto più elevata. Si definiscono *bronchioli* le diramazioni bronchiali periferiche del diametro inferiore ai 2 mm, generalmente coincidenti con il bronchiolo centro-lobulare che si presenta all'ingresso del lobulo secondario accompagnato dalla sua arteriola centro-lobulare.

Nelle grandi linee i *segni radiologici* di flogosi delle piccole vie aeree vengono distinti in *diretti* (documentazione diretta delle diramazioni periferiche ispessite e zaffate di materiale flogistico, reperto di micronoduli) e *indiretti* (aree ipodense correlate con intrappolamento aereo). Si riconoscono forme di bronchioliti acute, subacute, croniche: queste ultime caratterizzate da bronchioloectasie, ispessimento e distorsione parietale, reperto di circostanti aree ipodense di disventilazione.

Le *cause più comuni* di bronchiolite sono costituite da infezioni e inalazione di materiale di natura per lo più alimentare. Meno frequenti: la *bronchiolite respiratoria* strettamente correlata con il fumo di sigarette e le manifestazioni flogistiche da *ipersensibilità*. La *panbronchiolite* interessa tipicamente la popolazione giapponese.

Istologicamente si distinguono: la *bronchiolite cellulare*, caratterizzata da accumulo di cellule infiammatorie nell'estremità bronchiolo-alveolare e la *bronchiolite costrittiva* nella quale domina l'ispessimento dell'avventizia con fibrosi sottomucosa e conseguente stenosi della via aerea terminale. La *manifestazione clinica* più comune della forma acuta associa la tosse con il "respiro corto" e, frequentemente, il "sibilo asmatico".

*L'imaging della bronchiolite* è fortemente dipendente dal tipo istologico.

*La radiografia del torace* può mostrare i segni diretti della bronchite cronica, le alterazioni correlate con la fase di riacutizzazione e anche grappoli di micronoduli da bronchiolite generalmente apprezzabili sul mantello polmonare nei campi medio - inferiori e/o in prossimità dei seni pleurici basali. Più difficile è la documentazione di aree ipertrasparenti correlate con il fenomeno dell'intrappolamento aereo. In questi casi, o quando la clinica sia fortemente orientativa, *l'esame HRCT* mostrerà reperti caratteristici costituiti da: micronoduli a distribuzione centrolobulare, ispessimenti e distorsione bronchiali/bronchiolari, dilatazione dei bronchioli e, non raramente, il caratteristico aspetto *tree-in-bud* ovvero la configurazione di *ramoscelli con boccioli*, caratteristica della flogosi bronchiolare. Nel parenchima polmonare adiacente è frequente il reperto di "attenuazione a mosaico" per la comparsa di areole ipodense dovute ad intrappolamento aereo, meglio dimostrabili nelle rilevazioni effettuate in espirazione.

Nelle *bronchioliti da inalazione* può coesistere la documentazione della patologia che le ha prodotte (dilatazione-discinesia dell'esofago, diverticolo di Zenker, ernia iatale, bendaggio gastrico, connettiviti con lume esofageo beante come avviene nella sclerodermia, neoplasie del collo). Nelle *bronchioliti croniche*, istologicamente sostenute da bronchiolite costrittiva, spesso denominata *obliterante*, prevale il reperto di aree ipodense disposte a mosaico, sempre da ricercare nell'esame HRCT mediante scansioni effettuate in espirazione. Tali quadri sono spesso accompagnati da *bronchioloectasie*. La documentazione di queste ultime, come pure del reperto *tree-in-bud*, può venire esaltata dal radiologo con una particolare tecnica di ricostruzione delle immagini nota come Minip (Minimum Intensity Projection), la quale facilita la distinzione delle strutture bronchiolari rispetto a quelle vascolari.

In alcune patologie, quali la fibrosi cistica e la polmonite da ipersensibilità (o polmonite allergica estrinseca), i quadri radiografici e della HRCT possono presentarsi piuttosto complessi, a seconda della fase evolutiva nella quale vengono realizzati. In questi casi le correlazioni con la clinica devono essere particolarmente attente e coerenti.

## BIBLIOGRAFIA

1. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus. Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J of Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.

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

Per la corrispondenza: [giopedicelli@gmail.com](mailto:giopedicelli@gmail.com)

# Le novità nell'IPF

## F. Varone

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è definita come una forma specifica di polmonite interstiziale fibrosante progressiva da cause sconosciute, come evidenziato dalle linee guida internazionali ATS/ERS/JRS/ALAT pubblicate nel 2001<sup>1</sup>. L'IPF è associata al pattern istopatologico e/o radiologico definito UIP (Usual Interstitial Pneumonia). Tali linee guida hanno dato un importante contributo nell'uniformare i criteri diagnostici, che sono poi stati adottati nel disegno di vari trials indirizzati alla ricerca di molecole efficaci per il trattamento della patologia. In particolare, sono stati individuati tre pattern TC definiti come "Definite UIP" (presenza di opacità reticolari, honeycombing con o senza bronchiectasie da trazione, distribuzione prevalentemente periferica, basale, bilaterale), "Possible UIP" (presenza di opacità reticolari, distribuzione prevalentemente periferica, basale, bilaterale, in assenza di segni di polmone ad alveare o honeycombing) ed "Inconsistent with UIP". Quest'ultimo pattern raccoglie in sé alcuni segni che, se presenti, rendevano la diagnosi di UIP/IPF meno probabile (alterazioni prevalenti ai lobi superiori, distribuzione peribroncovascolare, micronoduli profusi, cisti diffuse non subpleuriche, diffusa attenuazione a mosaico, ground glass diffuso). Ciononostante, varie sono state le critiche della comunità scientifica, soprattutto riguardo alla necessità di effettuate una conferma istologica in caso di quadro TC definito come "possible UIP" (presenza di opacità reticolari, bronchiectasie da trazione, distribuzione prevalentemente periferica, basale, bilaterale, in assenza di segni di polmone ad alveare o honeycombing)<sup>2</sup>. Infatti, l'analisi retrospettiva di numerosi trials su IPF ha rivelato come, nel giusto contesto clinico, la presenza di un pattern TC di "possible UIP" sia altamente predittiva di un pattern UIP istologico<sup>3, 4</sup>. In questo contesto, pertanto, la biopsia polmonare chirurgica non sarebbe necessaria per formulare una diagnosi di UIP/IPF. La recente pubblicazione di un White Paper da parte della Fleischner Society<sup>5</sup> ha fornito importanti contributi e novità per quanto riguarda la diagnosi di IPF, anticipando la pubblicazione delle nuove linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT, attesa per quest'anno. L'obiettivo di questa pubblicazione è quello di identificare nuovi criteri clinici, radiologici e patologici per la diagnosi di IPF. Il documento è diretto soprattutto a un uso clinico, ma i nuovi criteri potrebbero essere usati anche per la ricerca. Il documento identifica 4 pattern TC. Il pattern "typical for UIP" sostanzialmente va a sostituire il pattern Definite: in presenza di tale pattern, nel giusto contesto clinico, non è necessaria una biopsia polmonare chirurgica per formulare una diagnosi di UIP/IPF. Viene introdotto il pattern "probable UIP", molto simile al pattern "possible UIP" per l'assenza di honeycombing, ma diverso per la presenza necessaria di bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione. Di fronte a tale pattern, nel giusto contesto clinico, non è più necessaria una biopsia polmonare chirurgica per formulare una diagnosi confidente di IPF. Questa è senza dubbio la maggiore novità introdotta dal White Paper. Altra importante novità è la separazione del pattern CT "Inconsistent with UIP" in 2 diversi pattern: "Indeterminate for UIP" e "Most consistent with non-IPF diagnosis". Il pattern "Indeterminate for UIP" è caratterizzato da distribuzione variabile e diffusa, con evidenza di fibrosi ma con caratteristiche suggestive di un pattern non UIP. Il pattern "Most consistent

with non-IPF diagnosis” racchiude molte caratteristiche provenienti dalla categoria “Inconsistent with UIP”. Il White Paper indica anche quando è necessario effettuare una biopsia chirurgica di conferma, ovvero in un contesto clinico compatibile con IPF ma con pattern CT “Most consistent with non-IPF diagnosis” o “Indeterminate for UIP”, o nei casi di contesto clinico non tipico (es. pazienti inferiori ai 40 anni) con qualsiasi pattern TC. E’ evidente l’importanza che il contesto clinico assume in questo nuovo documento, rispetto alle precedenti linee guida del 2011. Un’ulteriore innovazione è la possibilità di effettuare una “working diagnosis” di IPF in assenza di conferma bioptica. La working diagnosis può essere formulata da un tema multidisciplinare in presenza di un quadro di polmonite interstiziale fibrosante progressiva, in assenza di cause secondarie, tenendo in considerazione il contesto clinico, l’età, la storia di fumo, ed eventuali dati laboratoristici provenienti dal lavaggio broncoalveolare. Viene sottolineata anche l’importanza di osservare longitudinalmente il decorso della malattia, poiché la diagnosi può eventualmente cambiare nel tempo. Questo è senza dubbio un importante snellimento dell’iter diagnostico in IPF, che permette di incasellare in una precisa categoria diagnostica un discreto numero di pazienti, che altrimenti rimarrebbero orfani di diagnosi.

Importanti passi avanti sono stati fatti anche per quanto riguarda la terapia dell’IPF<sup>6</sup>. La novità forse più rilevante recentemente emersa è la pubblicazione di uno studio multicentrico di combinazione terapeutica fra i due farmaci antifibrotici approvati, Nintedanib e Pirfenidone. In precedenza uno studio giapponese aveva evidenziato una maggiore insorgenza di effetti collaterali, soprattutto gastrointestinali, in pazienti trattati con una combinazione dei due farmaci. Veniva inoltre osservato un trend verso una minore esposizione a nintedanib e metaboliti quando questo farmaco veniva aggiunto ad una sottostante terapia con pirfenidone. Non venivano invece osservati effetti farmacocinetici sul pirfenidone<sup>7</sup>. Lo studio Injourney è uno studio randomizzato open-label, in cui ad una sottostante terapia con Nintedanib veniva aggiunto pirfenidone o placebo<sup>8</sup>. Durante le 12 settimane della durata dello studio, gli eventi avversi della terapia di combinazione sono stati simili a quelli della monoterapia. Diarrea, nausea e vomito sono stati gli eventi avversi di maggior numerosità. Nausea e vomito sono stati evidenziati maggiormente nel braccio di combinazione rispetto a monoterapia. Dal punto di vista farmacocinetico, non sono state osservate interazioni fra i due farmaci, a differenza del trial giapponese. Durante le 12 settimane, un ridotto declino di FVC è stato notato nei pazienti trattati con la combinazione, rispetto alla monoterapia con nintedanib. Tuttavia, il trial non era stato disegnato per valutare l’efficacia, e inoltre è durato solo 12 settimane. Pertanto le conclusioni riguardo all’efficacia vanno interpretate con molta cautela.

Ulteriori novità dal punto di vista terapeutico sono rappresentate dalle numerose molecole in via di sperimentazione, in fase I o fase II<sup>9, 10</sup>. Fra queste, FG-3019, un anticorpo monoclonale anti connective tissue growth factor (CTGF) e PRM-151, pentraxina-2 ricombinante, sono verosimilmente pronte ad essere testate in fase III. Nuovi trial di fase I sono in corso. Una nuova molecola, BI 1015550 inibitore delle fosfodiesterasi, sta per essere inoltre testata in fase I, così come altri composti in via di sperimentazione iniziale.

## 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. Wells AU. Any fool can make a rule and any fool will mind it. *BMC Med* 2016; 14: 23.
3. Raghu G, Lynch D, Godwin JD, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 277-84.
4. Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2016; 47: 1189-97.
5. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 138-53.
6. Macagno F, Varone F, Leone PM, et al. New treatment directions for IPF: current status of ongoing and upcoming clinical trials. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11: 533-48.
7. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1382-92.
8. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 356-63.
9. Varone F, Montemurro G, Macagno F, et al. Investigational drugs for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 1019-31.
10. Mora AL, Rojas M, Pardo A, Selman M. Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, a progressive age-related disease. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 810.

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

Per la corrispondenza: [francesco.varone@policlinicogemelli.it](mailto:francesco.varone@policlinicogemelli.it)

**Simposio**

**10 aprile 2018**

---

## **ERAS (Enhanced Recovery After Surgery): risultati preliminari di un protocollo condiviso**

Moderatori: Antonio Crucitti, Antonio Brescia

### **ERAS, chi era costui?**

#### **M. Gasparrini**

La diffusione della laparoscopia, il miglioramento delle tecniche chirurgiche ed una conoscenza dettagliata dei fattori coinvolti nella risposta fisiopatologica al trauma chirurgico hanno consentito di migliorare il percorso peri-operatorio dei pazienti. In particolare, l'introduzione e la diffusione della laparoscopia ha portato ad un miglioramento degli outcomes post operatori a breve termine ed ha consentito di ridurre in modo significativo le degenze post operatorie. La chirurgia coloretale è stata indubbiamente uno dei campi che ha tratto i maggiori benefici dall'applicazione della tecnica mininvasiva ma la complessità del gesto chirurgico ed i costi correlati alla strumentazione necessaria hanno reso la diffusione di questa tecnica lenta e difficoltosa. Parallelamente si è assistito allo sviluppo di programmi di gestione perioperatorio modernizzati. In particolare, nella seconda metà degli anni '90, il professor H. Kehlet, direttore della Fisiopatologia chirurgica dell'Ospedale universitario di Copenaghen, ha ideato un programma dopo interventi di chirurgia coloretale chiamato "Fast Track" o Enhanced Recovery After Surgery (ERAS).

L'introduzione del Fast Track è sicuramente una rivoluzione culturale in chirurgia poiché richiede un radicale cambiamento nella tradizionale gestione del paziente operato. Il risultato che si vuole ottenere è quello di migliorare gli outcomes chirurgici a breve e lungo termine, la qualità di vita del paziente con una notevole riduzione dello stress chirurgico ed in ultima analisi ottenere una riduzione della degenza ospedaliera con notevoli vantaggi per il paziente e per la spesa pubblica. In questo protocollo il chirurgo conserva un ruolo centrale ma agisce in cooperazione con tutto il gruppo di lavoro: dagli anestesisti agli infermieri, dai fisioterapisti ai nutrizionisti.

La Eras Society ha dettato un gruppo di items che devono essere presi in considerazione nel protocollo e questi sono stati suddivisi in fasi pre, intra e post-operatoria. Ogni item ha il suo peso e la sua importanza ma è ovvio che occorre applicarli

sempre a seconda del caso clinico che ci troviamo davanti. In questi termini è fondamentale la elasticità del chirurgo e degli altri componenti del gruppo multidisciplinare.

Grazie all'Eras Lazio Network stiamo cercando di diffondere sul territorio regionale questo protocollo con lo scopo di migliorare la qualità di vita del paziente ed i risultati chirurgici, ma anche di scambiare opinioni ed esperienze tra i vari Centri che lo applicano. Sebbene il programma sia fondato su solide basi scientifiche e avvalorato dai più alti livelli di Evidence Based Medicine la sua diffusione in Italia è stata molto lenta e la sua adozione tuttora stenta ad affermarsi.

Dott. Marcello Gasparri, UOD Week-Day Surgery, Az. Osp. Sant'Andrea, Roma

Per la corrispondenza: [marcello.gasparri@ospedalesantandrea.it](mailto:marcello.gasparri@ospedalesantandrea.it)

# **ERAS (Enhanced Recovery After Surgery): ma si risparmia veramente? Analisi ragionata del protocollo NutriCatt**

**E. Rinninella, M. Cintoni, M. C. Mele**

## **La malnutrizione ospedaliera**

La malnutrizione ospedaliera è condizione comune tra i pazienti ricoverati per patologia cronica o acuta e pregiudica fortemente risultati clinici e socio-economici associati al ricovero.

Il legame tra patologia e malnutrizione è strettissimo. Anzitutto la maggior parte delle neoplasie dell'apparato gastroenterico producono malnutrizione per affezione degli organi deputati all'assunzione, all'assorbimento ed al metabolismo dei nutrienti. L'elevato stato catabolico associato a patologia tumorale o a patologia infiammatoria acuta contribuiscono ad incrementare insulino-resistenza, proteolisi e lipolisi con perdita di massa muscolare e di tessuto adiposo. Nausea, inappetenza ed astenia prodotta da citochine infiammatorie, rilasciate dal processo infiammatorio, riducono ulteriormente intake calorico con innesco di un circolo vizioso che conduce a sarcopenia ed immunodeficit<sup>1</sup>. Una pletera di studi clinici ospedalieri sottolinea il ruolo prognosticamente negativo della malnutrizione in termini di mortalità, morbilità, allungamento della degenza ospedaliera e peggioramento del decorso post-operatorio con conseguenti ripercussioni economiche per aziende ospedaliere e per l'intero servizio sanitario<sup>2, 3</sup>.

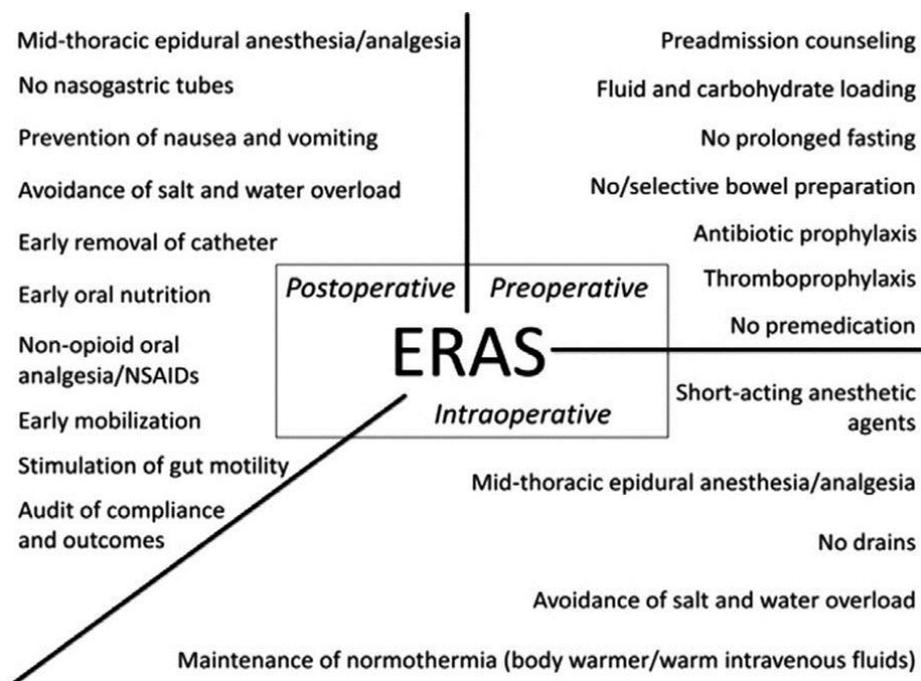
La prevalenza di malnutrizione all'interno dei reparti varia a seconda delle statistiche, tra l'11 ed il 69% in relazione al tipo di reparto ed all'area geografica. Nonostante l'impatto della malnutrizione nella prognosi dei pazienti ospedalizzati sia riconosciuto da tempo, tematiche di malnutrizione ospedaliera vengono ancora oggi troppo spesso trascurate<sup>4, 5</sup>.

## **I Protocolli ERAS in chirurgia**

I Protocolli ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) nascono dalla esigenza di valorizzare l'efficacia curativa dell'atto chirurgico riducendone le complicanze e facilitando il recupero e il ritorno del paziente alla vita extra-ospedaliera. Si tratta di protocolli standardizzati, costruiti su solide evidenze scientifiche, di interventi multimodali e multidisciplinari eseguiti sui pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, nelle varie fasi perioperatorie. Il concetto di "*fast-track surgery*" è stato introdotto nei primi anni 90 dal chirurgo Henrik Kehlet. Kehlet dimostrò che, applicando principi evidence-based nel periodo perioperatorio nella chirurgia del colon (ad esempio l'utilizzo di calze elastiche nella prevenzione della trombosi venosa profonda), la degenza post operatoria poteva essere ridotta di 2-3 giorni rispetto alla media<sup>6</sup>.

Rispetto al protocollo tradizionale, l'attuale programma ERAS ha compiuto diversi passi in avanti, includendo multipli interventi (items) che attenuano lo stress chirurgico, mantengono le normali funzioni fisiologiche e garantiscono un recupero rapido post-operatorio. Attualmente i protocolli ERAS coinvolgono non solo chirurghi, ma anche anestesisti, nutrizionisti e dietisti, fisiatristi e fisioterapisti, infermieri e naturalmente il paziente stesso. Il concetto chiave è che mentre ogni singolo item da solo ha scarsa rilevanza, la sinergia di multipli interventi impatta notevolmente sul recupero post-operatorio.

Gli items dei protocolli ERAS sono peculiari a seconda del tipo di chirurgia effettuata. Nella chirurgia coloretale possono arrivare fino a 20 e vengono suddivisi in items pre-operatori, intraoperatori e post-operatori<sup>7</sup>(Figura 1).



**Fig. 1:** I principali items del protocollo ERAS in chirurgia coloretale (da Scott ML et al. Acta Anaesthesiologica Scand 2015)<sup>7</sup>.

L'applicazione dei protocolli ERAS in chirurgia ha dimostrato di ridurre notevolmente le complicanze post-operatorie, i tempi di recupero del paziente sottoposto ad intervento chirurgico, la degenza media e di conseguenza i costi ospedalieri. Gli items ERAS sono stati sistematizzati e ad oggi esistono linee guida promosse dall'ERAS Society ([www.erassociety.org](http://www.erassociety.org)) a cui tutti i centri ospedalieri possono fare riferimento.

### Il contributo della nutrizione clinica all'interno dei protocolli ERAS

Al momento attuale sono solo tre gli items nutrizionali presenti nei protocolli ERAS standard:

- 1) Evitare il digiuno preoperatorio dalla sera precedente l'intervento

- 2) Assumere un carico orale di carboidrati (maltodestrine) fino a 2 ore prima dell'intervento
- 3) Garantire una nutrizione precoce al paziente subito dopo l'intervento chirurgico

Da circa 2 anni alla Fondazione Policlinico Gemelli di Roma vige un protocollo aziendale denominato "NutriCatt", di "presa in carico nutrizionale" dei pazienti candidati ad intervento chirurgico, che copre l'intero periodo peri-operatorio, dalla visita di pre-ospedalizzazione (2-3 settimane prima dell'intervento) ad un mese dopo la dimissione, includendo le primissime fasi post-operatorie.

Il protocollo mira alla correzione di eventuali deficit nutrizionali presenti nel paziente affetto da neoplasia del colon-retto con dieta mirata ed integrazione nutrizionale per os, secondo i criteri stabiliti dalle linee guida della Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (ESPEN, European Association for Clinical Nutrition and Metabolism) per la gestione nutrizionale dei pazienti oncologici<sup>1</sup> e dei pazienti candidati a chirurgia<sup>8</sup>. Subito dopo l'intervento chirurgico il paziente riprende l'alimentazione per os con una dieta ospedaliera ad incremento progressivo di calorie e proteine nell'arco di tre giorni. Alla dimissione (in genere 4° o 5° giornata post-operatoria) il paziente riceve una dieta della durata di un mese a contenuto controllato di fibre. Ad un mese la visita ambulatoriale di controllo sancisce la fine del periodo di presa in carico nutrizionale post-operatorio ed al paziente viene proposto se continuare o meno con un follow up dietetico-nutrizionale volontario (Figura 2). Durante tutte le fasi del protocollo lo stato nutrizionale del paziente viene monitorato con misurazioni antropometriche ed esame di bioimpedenziometria per la valutazione della composizione corporea.

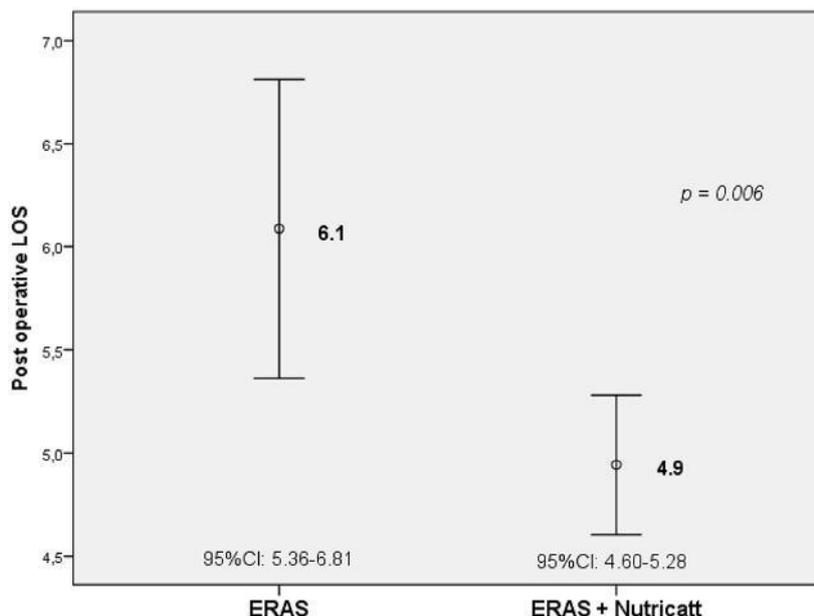


**Fig. 2:** Sintesi del Protocollo NutriCatt in Chirurgia colo-rettale in atto alla Fondazione Policlinico Gemelli

Per verificare l'efficacia del protocollo NutriCatt nel miglioramento degli outcomes clinici rispetto alla gestione ERAS standard abbiamo confrontato una coorte di 105 pazienti affetti da cancro del colon retto, candidati a chirurgia colo-rettale, arruolati prospetticamente nel periodo da Febbraio a Settembre 2016 e gestiti secondo protocollo NutriCatt, con una coorte di pazienti con le stesse caratteristiche, trattati secondo protocollo ERAS da Aprile 2015 a Gennaio 2016 e valutati retrospettivamente<sup>9</sup>. Pur essendo le caratteristiche dei pazienti simili al basale, l'applicazione del protocollo NutriCatt ha prodotto una riduzione sensibile delle complicanze post-operatorie e della degenza media

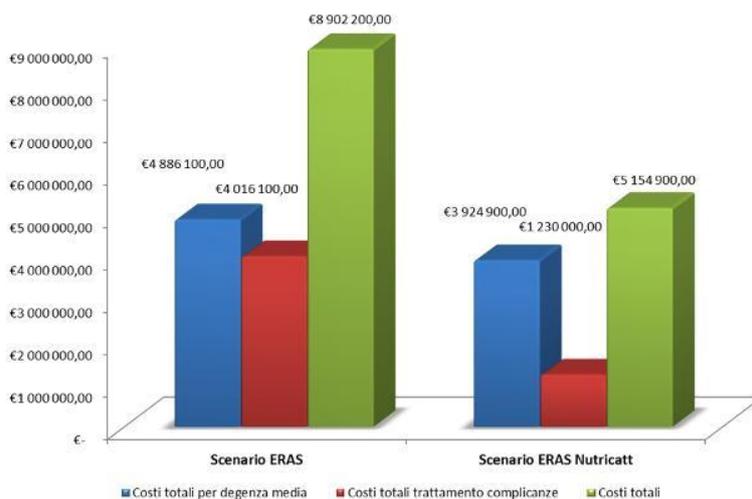
*E. Rinninella, M. Cintoni, M. C. Mele - "ERAS (Enhanced Recovery After Surgery): ma si risparmia veramente? Analisi ragionata del protocollo NutriCatt"*

post-operatoria (da 6,1 giorni a 4.9 giorni) con riduzione conseguente dei costi associati alla degenza ed alle complicanze post-operatorie (Figura 3).



**Fig. 3:** Degenza media post-operatoria nel periodo ERAS ed ERAS + NutriCatt (da Rinninella E. et al, Nutrition 2018)<sup>9</sup>

Dall'analisi di costo efficacia del protocollo NutriCatt è emerso che se tale protocollo fosse applicato ad un numero di 1000 pazienti, l'azienda ospedaliera ricaverebbe un guadagno (in spesa ridotta) di poco meno di 4 milioni di Euro (Figura 4).



**Fig. 4:** Costi ricavati dall'applicazione del protocollo NutriCatt all'interno del programma ERAS (da Rinninella et al. Nutrition 2018)<sup>9</sup>

## Conclusioni

L'applicazione sistematica degli items propri della procedura ERAS sta modificando l'impatto della chirurgia maggiore sul recupero post-operatorio del paziente e sull'incidenza delle complicanze nel trattamento delle patologie del colon-retto.

L'interdisciplinarietà è diventata il modello a cui fare riferimento per garantire al paziente un rapido recupero, attraverso procedure standardizzate e coordinate che iniziano nella fase di pre-ospedalizzazione e terminano al momento della dimissione. Il potenziamento del supporto nutrizionale all'interno delle procedure già previste dall'ERAS standard, con lo sviluppo del protocollo aziendale "NutriCatt", ha ulteriormente migliorato gli outcomes chirurgici, ridotto i tempi di degenza e, di conseguenza, diminuito i costi della chirurgia colo-rettale.

#### **BIBLIOGRAFIA:**

1. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017; 36: 11-48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015. Epub 2016 Aug 6.
2. Schütte K, Tippelt B, Schulz C, et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Nutr* 2015; 34: 1122-7. doi: 10.1016/j.clnu.2014.11.007. Epub 2014 Nov 18.
3. Uccella S, Mele MC, Quagliozzi L, et al. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol* 2018; 149: 263-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.03.044. Epub 2018 Mar 14.
4. Lim SL, Ong KC, Chan YH, et al. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr* 2012; 31: 345-50.
5. Ray S, Laur C, Golubic R. Malnutrition in healthcare institutions: a review of the prevalence of under-nutrition in hospitals and care homes since 1994 in England. *Clin Nutr* 2014; 33: 829-35.
6. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-41.
7. Scott MJ, Baldini G, Fearon KC, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery. Part 1: Pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 1212-31. doi: 10.1111/aas.12601. Epub 2015 Sep 8.
8. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017; 36: 623-50. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013. Epub 2017 Mar 7.
9. Rinninella E, Persiani R, D'Ugo D, et al. NutriCatt protocol in the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program for colorectal surgery: The nutritional support improves clinical and cost-effectiveness outcomes. *Nutrition* 2018; 50: 74-81. doi: 10.1016/j.nut.2018.01.013. Epub 2018 Feb 5.

Emanuele Rinninella, Marco Cintoni, Maria Cristina Mele, UOC Nutrizione Clinica, Area Gastroenterologia ed Oncologia Medica, IRCSS Fondazione Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: [mariacristina.mele@unicatt.it](mailto:mariacristina.mele@unicatt.it)

## Conferenze

### **Maternità e lavoro (e il futuro senza figli)**

#### **F. Liguori**

Anche se fisiologica la maternità può comportare, per la donna, contraddittori conflitti psicologici come il *narcisismo*, desiderio di essere amata, ed il *masochismo*, inclinazione a donare, al sacrificio. Variegati dualismi in cui s'intrecciano, gli interessi dell'*io* con la raggiunta unità col figlio e l'immediato esclusivo possesso, prima; ed il servizio a favore della specie, con l'aspirazione del figlio all'indipendenza e l'inevitabile futuro doloroso distacco, dopo.

Il modo più naturale di risolvere questi contrasti è sempre stato quello di avere più figli, perché ognuno è diverso dall'altro, ed altrettanto dissimili sono i metodi inconsciamente adottati dalla madre per creare l'unità con ciascuno di essi. Queste teorie sono osteggiate da sistemi dottrinali storici, e socio-economici, tesi ad affermare che nell'odierna società non esista uno spirito materno puro, così come una femminilità ed una virilità assoluta.

Costretta tra queste antitesi generazionali, ideologiche e culturali, la donna è portata ad adeguarsi a nuovi modelli di vita associativa ispirati alla filosofia liberale che pone i diritti dell'individuo al di sopra delle convenzioni sociali: come il diritto a liberarsi dai vincoli del matrimonio cosiddetto "borghese" in favore di libere unioni precarie e provvisorie, senza obblighi legali e vincoli solidali.

Ciò nonostante, la maternità costituisce tuttora il nucleo centrale della contraddizione attorno al quale ruota il destino di ogni donna, anche quella che sperimenti un percorso di emancipazione. Non è un caso infatti che, conseguenza di un rapporto problematico con un'eventuale maternità, donne che hanno raggiunto importanti successi internazionali, sociali e culturali abbiano dovuto ricusare, nella vita privata, tradizionali ruoli femminili: chi rinunciando a sposarsi, chi dall'aver figli.

Emblematico il caso, in particolari situazioni, della madre che, ogni volta raggiunge un successo nell'attività professionale, o conquista una posizione che appaga la sua ambizione, più che sentirsi soddisfatta è portata ad avvertire "sensi di colpa" verso i figli (*Erika Jong*, scrittrice e saggista statunitense, classe 1942).

Molte donne sono esempio perfetto di soluzione del conflitto famiglia/lavoro, come

la giovane regista romana Susanna Nicchiarelli, madre di una bimba ed in attesa di un secondo figlio, vincitrice del premio Orizzonti al festival di Venezia 2017 per il film "Nico 1988", per il quale ha anche ottenuto il David di Donatello 2018 come sceneggiatrice. Altre donne, come mogli, utilizzano le possibilità offerte dalla vita sociale per aprirsi spazi all'arte, alla politica, alla letteratura, ed anche al volontariato: attività tutte con sbocchi indiretti al loro spirito materno.

Indubbiamente la maternità può essere oggi un peso per le classi più umili, come rappresentare un fattore di scomodità per le classi più agiate. Ma altre madri hanno volontariamente rinunciato a loro carriere per una vocazione sublimata nel ruolo di "madre-infermiera", e persino nell'eroica libera scelta di dare la loro vita per quella di un figlio, sacrificando la propria: quando in una gravidanza, portata ugualmente a termine, era stato ad esse diagnosticato un tumore. Come è avvenuto per la pediatra S. Gianna Beretta Molla (1922-'62), già madre di tre figli ed in attesa del quarto, poi canonizzata da Giovanni Paolo II nel 2004.

Di fatto, nella moderna società la sempre maggiore intellettualizzazione verso interessi sociali e professionali, l'attività sportiva (oggi ci sono perfino donne-pugili), il principio del figlio unico così diffuso nelle classi medie, le unioni libere per una scelta di tipo intimistica, sono tutte forme tangibili dell'allontanamento della donna dalla maternità.

Ma solo la donna può mettere al mondo un bambino, e senza figli non c'è futuro.

Nel giugno 2017 l'ISTAT ha rilevato che il 48,8 % delle donne italiane lavorava: un record rispetto al 1977, anche se ancora inferiore alla percentuale dei maschi (66,8 % nel 2017). In un solo settore le donne possono vantare un punteggio rugbystico (36 a 14) nei confronti degli uomini: per le ore settimanali dedicate al lavoro domestico!

Il record relativo raggiunto dalle italiane non può inorgoglire, se si considera che nell'Unione Europea siamo davanti solo alla Grecia (44.1%) e, rispetto a Paesi come la Norvegia al 71,4% e la Svezia al 74,6%, o la Germania attestata al 71,0 %, su 35 Paesi europei (media 65,3%) siamo saldamente al quart'ultimo posto!

L'ISTAT certifica anche che nel 2016 circa 30.000 donne hanno dovuto lasciare il lavoro, di cui circa 24.500 per le necessità dell'accudire un bambino. Le cause dell'abbandono vanno ricercate nella flessibilità temporale e spaziale richiesta dagli odierni mercati del lavoro; nella nuova tipologia delle famiglie a seguito di separazioni, divorzi; nella reale disponibilità di soli 22 posti ogni 100 bambini in asili-nido pubblici, mentre elevato ne è il costo in strutture private. Si calcola che mantenere un figlio sino a 18 anni venga a costare l'equivalente di una Ferrari!

Il 1977, cui fa riferimento l'ISTAT, fu anche l'anno del *femminismo*. Sono trascorsi 40 anni da quel confronto e dagli artifici lessicali che lo caratterizzavano (la cosiddetta "autodeterminazione" e "l'utero è mio e lo gestisco come voglio io"). La potenza di quegli slogan non fu percepita a sufficienza, e le italiane ancora attendono risposte alle domande di parità, specie nel lavoro. In 40 anni non sono state varate politiche di *welfare* tese ad abolire il dilemma modernità / famiglia, vale a dire: tenersi il lavoro e rinunciare ai figli, o avere figli e rinunciare al lavoro? Le donne hanno così potuto contare solo sulla possibilità

loro offerta di autogestire la propria fecondità, per una maternità cosiddetta “libera”: libertà, cioè, di abortire con una legge (la 194/78) tra le più permissive al mondo.

La depenalizzazione dell’aborto è stata l’antesignana di un materialismo laicista che subordina l’attuale coesistenza civile: quando nell’affanno di risolvere (o eludere?) difficoltà tipiche della moderna società, il Parlamento promulgava leggi (quella elettorale sappiamo tutti servita solo a spartire le poltrone) di sovvertimento biologico, più che morale, quali: il congelamento di embrioni umani, uteri “in affitto”, i cosiddetti “matrimoni” tra omosessuali, l’abolizione del “genere”, droghe leggere, eutanasia. Leggi, tutte, non necessarie né urgenti, laddove premevano ben altri problemi: la penuria di lavoro (maschile e femminile), specie giovanile; la sicurezza del cittadino; la prevenzione del dissesto idro-geologico; un’incontrollata immigrazione che, di là dagli enormi problemi assistenziali, abitativi e di lavoro, genera clandestinità, bivacchi, degrado e delinquenza; la carenza di servizi essenziali (sanità, abitazioni, rifiuti e trasporti), per finire con il mancato sostegno a famiglie, maternità e natalità.

Famiglia e natalità che sono a fondamento di ogni nazione, ed alle quali lo Stato italiano destina solo l’1,5% del Pil che impallidisce al confronto con il 4,6% della Danimarca, il 3,2% della Finlandia, 2,5% della Francia e l’1,8% della Germania, collocandoci nel panorama europeo solo al 15° posto! La spesa invece per un’assurda immigrazione (meno del 5% sono veri rifugiati che fuggono da guerre e miseria, per gli altri si traduce in “residenza” anche in alberghi, a fronte di famiglie italiane che “dormono” tra cartoni sui marciapiedi o in macchina), è passata da 3,6 miliardi di Euro nel 2016 a 4,2 miliardi nel 2017 (*fonte* Ministero dell’Economia): il costo di una inesistente (perfino rifiutata) integrazione viene così ad equivalere a più del doppio della spesa per *bonus-bebé*.

Quanto al bilancio demografico (ISTAT), in Italia nel 1964 ci sono state 1.016.120 nascite, con un saldo positivo nati-deceduti di +526.016, ed un tasso di fecondità di 2,70 figli/per donna in età fertile (14-49 anni). Un anno prima dell’entrata in vigore della legalizzazione dell’aborto (1977), il numero delle nascite era ancora di 741.103, con un saldo positivo di +194.409 ed un tasso di fecondità sceso ad 1,98. Nel 2016, in Italia le nascite sono crollate a 423.823 unità con un saldo negativo, questa volta, di -141.223 unità, ed un tasso di fecondità precipitato ad 1,34, tra i più bassi al mondo. Solo in 10 anni (2006-2016) 100mila bambini in meno, con un ulteriore calo di 12mila nascite nel 2017.

Il declino demografico comporta un fatale arretramento ed invecchiamento della popolazione. I giovani sono meno saggi degli anziani, ma più intelligenti. E le nazioni con maggior incremento demografico, USA, India, Indonesia e la stessa Cina (dove non c’è più il limite di un solo figlio per famiglia) sono i Paesi con il maggior sviluppo economico: popolazioni giovani con idee innovatrici e rapida crescita.

Qual è la situazione in Italia? Evidenziando che per ogni figlio che nasca da un’italiana, ce ne sono tre o più che nascono da extracomunitarie: ne conseguono culle vuote e fuga di cervelli all’estero!

Cosa si può ipotizzare per il futuro di famiglie ed imprese? Nessun futuro senza una

moralizzazione della politica, ottenibile solo con l'abolizione del finanziamento pubblico (madre di tutti i privilegi e sprechi a danno di *welfare* e *Previdenza*): partendo dalla questione meridionale che va affrontata alla radice (un'utopia), passando per la tutela del risparmio che va incoraggiato, in quanto risorsa per le famiglie (e non pascolo per le banche), per giungere ad una tassazione più equa con l'introduzione del "quoziente familiare", non più rinviabile.

Ciò che possa restituire ai cittadini la voglia d'intraprendere e rischiare, quel bene immateriale e psicologico di cui c'è assoluto bisogno: la fiducia!

Prof. Fabio Liguori, Ginecologo e Accademico Lancisiano

Per la corrispondenza: [fabliguori34@gmail.com](mailto:fabliguori34@gmail.com)

# Riflessioni su Magia e Stregoneria nei Secoli

## R. Russo

### Introduzione

Queste riflessioni su magia e stregoneria cercheranno di considerare, nelle varie epoche, le caratteristiche e gli sviluppi della magia e stregoneria fenomeno socio culturale, antropologico e religioso, di particolare interesse.

Si esamineranno, su questo argomento, la magia nelle medicine primitive, i miti greci, le leggi romane sulla magia, la lotta all'eresia, l'identificazione dell'eresia con la stregoneria, la sua repressione in epoca medioevale e rinascimentale, l'elencazione di alcuni personaggi rappresentativi nella materia trattata, la sua eclissi durante l'età dei lumi, ed infine come, nel nostro secolo, sotto varie forme, la magia e stregoneria riemergano per grandi e bambini come un recondito e necessario desiderio dell'animo umano nella precarietà e contingenza della vita.

Per maggiore chiarezza si riporta la definizione di magia e stregoneria (vocabolario Treccani).

Magia: in generale pratica e forma di sapere esoterico ed iniziatico che si presenta come capace di controllare le forze della natura: è stata oggetto in varie culture e nei diversi periodi storici, di valutazioni opposte, ora considerata forma di conoscenza superiore, ora rifiutata come impostura e condannata dalle autorità civili e religiose. Nel pensiero greco antico, il termine indicava sia la teologia dei sacerdoti persiani (v. magi), sia il complesso di teorie e pratiche collegate a realtà diverse da quelle oggetto della scienza filosofico-razionale. Nel mondo ellenistico e tardo antico, la magia, soprattutto in alcuni ambienti filosofici e religiosi, si viene definendo come forma superiore di conoscenza, cui corrisponde una concezione del mondo retto da forze spirituali intermedia fra l'uomo e la divinità suprema, con le quali si entra in contatto per il tramite di riti e pratiche mistiche e religiose. Nel Medioevo e nel Rinascimento, soprattutto per suggestione della tradizione neo-platonica, la magia torna a proporsi come forma di conoscenza, collegata con l'astrologia, che permette un rapporto privilegiato con le forze che reggono la natura secondo una concezione vitalistica e dinamica, rappresentando quindi una esperienza cruciale della cultura europea fino al secolo diciassettesimo, soprattutto in quanto apre nuovi spazi a esperimenti e tecniche di manipolazione dei fenomeni, grazie anche ai legami con l'alchimia; spesso ritenuta capace di evocare e di usare forze demoniache infernali (detta quindi Magia Nera o Negromanzia), e come tale proibita, condannata e perseguitata. La magia ha cercato di definirsi come scienza che conosce ed usa forze naturali (Magia Bianca). In tempi moderni con l'avvento di un'ideale scientifico razionalistico, matematico e sperimentale, il termine assume più spesso il significato deteriore d'insieme di pratiche prive di fondamento e quindi arbitrarie quando non fraudolente. In antropologia rappresenta il complesso di credenze nella possibilità di dominare forze naturali o soprannaturali per scopi ritenuti utili o anche per recare danno con riti o manipolazioni (dove il termine fatture) da parte di un mago o fattucchiere, il

quale sarebbe in grado di produrre o impedire un particolare evento. La magia viene distinta dalla stregoneria la quale si manifesterebbe come forza malefica emanata direttamente dal corpo dello stregone, cosicché mentre il mago o fattucchiere risulta generalmente una figura socialmente positiva ed accettata la figura dello stregone è riprovata e perseguitata. La stregoneria invece è il complesso delle pratiche occulte esercitate da streghe e stregoni in dichiarata opposizione ai valori e alle prescrizioni religiose, il cui effetto era ritenuto malefico per i singoli individui o per la collettività.

In ogni civiltà è viva e presente la figura del Mago (Magus) sia esso un mago o uno sciamano in grado di compiere esperienze soprannaturali e di curare.

Nel mondo attuale è automatico considerare la magia, la religione e la medicina completamente distinte fra loro, mentre nella realtà antica si sovrapponevano.

## **Il Medico Mago**

A questo proposito è utile considerare la medicina primitiva che si basa sul tripode religione magia ed empirismo. Nella medicina delle antiche civiltà Adalberto Pazzini, ordinario di storia della medicina alla Sapienza di Roma, nel 1948 ha illustrato la medicina nelle varie civiltà dall'ebraica, alla assiro-babilonese, alla egiziana a quella romana, facendo eccezione per l'indiana e cinese che, tuttora, mantengono una antica individualità e organizzazione diversa dal mondo occidentale.

Quasi tutte le civiltà riportano il concetto assolutamente teurgico della medicina, che lentamente è passato ad un principio empirico, riconoscendo anche nelle piante i medicinali, che furono creati dall'Altissimo, come mezzo per curare e guarire le malattie.

La Medicina egiziana ha unito il concetto teurgico a quello di un illuminato empirismo, legando magia, culto e numerosi medicinali.

Nella Medicina indiana i testi sono offerti dai libri sacri (Veda) che dedicano nella Ayurveda gli specifici mezzi per curare.

La Medicina cinese si basa sul principio dell'armonia nella produzione della malattia e salute. La malattia è la sproporzione tra le due essenze fondamentali Yang e Yin maschile e femminile, la salute nella proporzione degli stessi. La farmacologia cinese è ricchissima, in particolare l'opera principale è il Pen-Tsac-Kang-Mu (XVI sec.) di 52 volumi con più di 2000 medicinali tuttora usati nella terapia occidentale.

Nella Medicina pre-ellenica le notizie si raccolgono dai poemi Omerici: L'Iliade si può considerare informatrice della chirurgia bellica da parte di Podalirio e Macone, figli di Asclepio, re della Tessaglia, al pari di Achille che aveva appreso l'arte di guarire dal saggio centauro Chirone. L'Odissea ci ragguaglia su altri aspetti diretti o indiretti dell'arte medica, in cui l'elemento magico esoterico e teurgico è molto più abbondante e ricco. Il misterioso nepente di Elena, filtro egizio che toglie il dolore del ricordo. La maga Circe che muta gli uomini in animali, gli incantesimi per far cessare le emorragie in una atmosfera di magia. Il medico viene tenuto in gran conto e grande onore perché "il medico è un uomo che vale molte vite".

Dal breve sguardo delle antiche civiltà si può riconoscere che la medicina ha preso origine dalla civiltà greco-mediterranea arte che è proseguita sino ai giorni nostri.

## **La Medicina nella mitologia greca**

In Grecia la medicina all'inizio è sacrale: la divinità più antica è Apollo, il dio della medicina, della peste quando cessa di scagliare i suoi dardi pestiferi, considerando sempre che la divinità patogena è quella stessa che è guaritrice, in quanto nel suo dualismo solo essa può togliere il male che ha dato. Asclepio, principe della Tessaglia, noto per l'arte di saper medicare le ferite e curare con le sue figlie Gea (salute) e Panacea (colei che cura tutti i mali) e i suoi figli medici Podalirio e Macone che diverranno i sacerdoti del culto medico.

Questo culto diffusosi in tutta la Grecia divenne mito, ritenendo Asclepio (Esculapio) figlio di Apollo e Coronide che prese solo la parte buona e guaritrice paterna. Dalla famiglia degli Asclepiadi nacque Ippocrate di Kos (460-377 a.C.) capostipite della medicina occidentale che nel suo Corpus Hippocraticum ci spiega gli elementi della salute e malattia, fondamento dell'insegnamento della futura medicina.

Nel IV secolo a.C. degli Asclepiei sorsero numerosi templi come quello di Epidauro (380-375), con statua di oro e argento di Asclepio, quello di Pergamo, quello di Coo (375-351) dove si conservavano tavolette votive, nelle quali si narravano le malattie con le relative guarigioni ricevute, come ex voto. Furono questa specie di archivi le prime collezioni di casi clinici, origine dei primi libri medici come le celebri sentenze di Cnido e Coo. L'Asclepeio tempio, dove si raccoglievano i malati, rappresenta le attuali cliniche, dove al posto del sacerdote, dotato di arti magiche, intermediario del nume, ora sono presenti i medici con i loro farmaci nell'arte di guarire. Successivamente iniziò una nuova strada basata sull'indagine naturalistica razionale che fu chiamata filosofia della natura.

Accennando alla mitologia, consideriamo che Diana, sorella gemella di Apollo, assomiglia alla dea Artemide della mitologia greca, ma mentre Diana è protettrice delle donne e dei parti, in Artemide prevale il carattere protettivo della natura, dei boschi e degli animali. Diana, nella sua manifestazione lunare, è stata oggetto di culto nella stregoneria come riporta Charles Leland (1824-1903) giornalista statunitense e studioso del folklore americano. Nel 1899 pubblicò *Aradia o il Vangelo delle streghe* ripreso da una antica tradizione stregonesca toscana.

Aradia o Erodiade è la figlia messianica di Diana venuta sulla terra per insegnare ai poveri ed oppressi una religione come mezzo di reazione sociale.

Vi sono due divinità lunari: Selene che rappresenta la luna piena in relazione a svariati riti di amore, ed Ecate che è la luna nella fase in cui è invisibile e guida nel regno dei morti. Quest'ultima triplice dea, allusione alle fasi lunari, è associata a Diana che domina sul cielo, sulla terra e sugli inferi. Per il suo legame con l'oltretomba fu associata alla negromanzia la divinazione per mezzo dei morti.

Sempre nella mitologia greca ricordiamo Melampo complessa figura di sacerdote, indovino, mago e medico che introdusse il culto dionisiaco e suoi relativi misteri. Guaritore delle figlie del re Preto, affette da alienazione mentale e alterazioni cutanee (forse affette da pellagra), le curò con l'Elleboro, pianta appartenente alla famiglia delle ranunculacee, che fiorisce d'inverno e le sue radici di colore nero, anche se tossiche sono state usate nella terapia della pazzia.

Lo stesso Ercole era stato curato per la pazzia da questa pianta. Paracelso lo usò per preparare l'elisir di lunga vita.

Gabriele D'Annunzio lo cita nella Figlia di Iorio "Vammi in cerca dell'Elleboro nero, che il senno renda a questa creatura".

## **Le Streghe nell'antichità**

Le antiche arti magiche femminili nell'antica Grecia consistevano nell'uso di filtri, pozioni di erbe e consultazione dei morti. Grazie alla conoscenza dei segreti dell'erbe e del potere delle pietre e dei veleni sapevano curare e lenire i dolori del corpo e dell'anima o produrre malefici e morte.

### **Medea**

Soffermiamoci sul potere delle erbe o dei malefici. Medea, nella tragedia di Euripide, è principalmente una madre infanticida, la Medea nelle Metamorfosi di Ovidio è soprattutto una potente maga: una sapiente conoscitrice di erbe, con cui sa preparare efficaci pozioni magiche, è un'abile manipolatrice di ricette prodigiose, che si attivano grazie all'aiuto di divinità inferi, invocate con formule vocali nei suoi riti notturni. Maga che usa i suoi sortilegi per amore o vendetta, sicuramente esperta sia nell'uccidere che guarire. Fornisce a Giasone un farmaco magico per renderlo invulnerabile nella sua avventura per la conquista del Vello d'Oro. Ridona la fertilità a Egeo, re di Atene, lancia malefici di morte alla moglie di Giasone, ringiovanisce Esone padre di Giasone poi mostrando a Pelia, fratellastro di Esone, una magia, ponendo un ariete fatto a pezzi in un pentolone bollente da cui uscì un agnello vivo. Pelia si sottopose allo stesso trattamento per ringiovanire causando così al contrario la propria morte.

Medea con lo sguardo distrugge Talo uomo di bronzo. Nelle Argonautiche di Apollonio Rodio, gli argonauti, giunti a Creta, furono atterriti dalla presenza di un mostro Telos, gigante di bronzo che scagliava rocce a chi si avvicinava. Medea ammaliò con occhi nemici l'uomo di bronzo e digrignando i denti gli mandò contro bile malefica e orribili immagini del suo furore, evocando le ombre della notte e la stella delle notti, la tremenda Ecate, così distruggendolo con il suo sguardo. Forse il malocchio (sguardo che porta male) deriva da questo mito i cui presunti effetti malefici e distruttivi sono presenti nella stregoneria. Il malocchio è una influenza maligna che procede dallo sguardo invidioso (invidia) con varie sfumature che possono influenzare la salute o addirittura la morte.

### **Circe**

Circe (zia di Medea) nel libro X dell'Odissea rappresenta gli elementi delle streghe: pozioni magiche, una bacchetta con cui toccando trasforma gli uomini in animali. Circe, figlia del Sole, appare dominatrice degli uomini e degli animali. Dopo aver fatto bere del

vino contenente dei filtri (pharmaka) contenenti il ciceone ai marinai di Ulisse li tocca con una bacchetta magica trasformandoli in porci. Ma Ermete dona ad Ulisse un antidoto una pozione misteriosa il “moly”, forse derivata dal bucaneeve, bianco come fiore con una radice nera, che lo preserva da ogni maleficio. Così due poteri identici si annullano a vicenda. Infine Circe dona ad Ulisse i segreti per entrare nel regno dei morti, rito negromantico.

### **Elena di Troia**

Nel libro IV dell’Odissea di Omero, Elena tornata in patria, dopo la distruzione di Troia, versa del vino a Telemaco, figlio di Ulisse, e ai suoi compagni insieme al nepente (senza dolore-tristezza) che fuga il dolore, l’ira, ed il ricordo dei malanni.

Sono state formulate varie ipotesi sull’identificazione del nepente che appartiene al genere di piante carnivore. Come droghe sono state proposte l’elenio (pianta di Elena), la buglossa, la borragine, lo zafferano, il giusquiamo, la cannabis e l’oppio. Il nepente, farmaco di proprietà ipnotico-sedative è dato da cloridrato di morfina, acido citrico sciolti in vino marsala diluito.

### **Stregoneria intesa come pratica magica femminile**

Il concetto di stregoneria, inteso come pratica magica specificamente femminile, si è formato lentamente nella cultura europea a partire da tre ambiti culturali: l’ebraico, greco e romano. Nel mondo ebraico le streghe erano condannate non solo per le loro conoscenze magiche, ma soprattutto perché tali conoscenze le ponevano in antagonismo rispetto alla casta sacerdotale composta di soli uomini.

Venendo al mondo romano è del 33 a.C. la prima legge romana che condannava la stregoneria e la magia che non erano sotto il dominio sacerdotale. Infatti prima di Costantino le leggi contro i crimini di magia avevano colpito anche i cristiani per le riunioni segrete e culto dei loro martiri, accusando lo stesso Cristo di magia per i suoi miracoli. Ma tutto mutò con le leggi dell’imperatore Costantino (280-337), riaffermate da Teodosio con il suo Codice Teodosiano (439), in cui gli imperatori romani si fecero difensori rigorosi del cristianesimo divenuto religione di stato. Si reprimeva ogni residuo di paganesimo e si inaspriva la condanna nei confronti della magia. Essendo ufficiale la religione cristiana, riti pagani con la magia e stregoneria non solo furono messi al bando, ma rappresentarono un crimine, che nei secoli successivi fu perseguito sempre di più. Con il crollo dell’impero romano d’oriente e dopo la nascita dei regni romano-barbarici si sviluppò la lotta all’eresia.

Ricorderemo solo alcuni personaggi accusati di eresia.

### **Simon Mago (Samaria 37 d.C.)**

Dagli Atti degli Apostoli (8-9-10) “in quel tempo vi era un tale di nome Simone, che già da tempo esercitava nella città arti magiche e faceva stupire la gente di Samaria, spacciandosi per qualcosa di grande. Tutti, dal più piccolo al più grande, gli davano ascolto dicendo: Questi è la potenza di Dio, quella che è chiamata la Grande”. Simone apprese l’arte della magia ad Alessandria. Cercò di comperare con il denaro dagli apostoli

Pietro e Giovanni il potere d'imporre le mani per donare lo Spirito Santo, da qui nasce il peccato di simonia, che rappresenta il commercio dei beni spirituali. Dante lo pone nella terza bolgia infernale con i simoniaci che sono conficcati in buche scavate nella pietra a testa e busto dentro la roccia, gambe e piedi fuori, bruciati dalle fiamme.

Simon Mago visse a Roma durante i regni di Claudio e Nerone. Fu sfidato da Pietro e Paolo di Tarso per la sua falsa magia, e si narra che morì o perché si fece seppellire per risorgere dopo tre giorni, o perché in una dimostrazione di levitazione al foro romano davanti a Nerone, grazie alle preghiere di Pietro e Paolo di Tarso, precipitò da grande altezza e morì.

Si narra che dove cadde fu edificata la chiesa dei Santi Cosma e Damiano.

Nella basilica di Santa Francesca Romana vi sono le impronte dell'apostolo Pietro quando s'inginocchiò per invocare l'intervento divino per sconfiggere il sedicente mago. Altra leggenda vuole che Simon Mago morì ad Ariccia e le sue spoglie si trovino oggi presso Villa Chigi. Inoltre, ad Ariccia è stata collocata una lapide, apposta dai nobili Savelli, in memoria dell'evento.

Simon Mago è considerato dagli eresiologi cristiani il primo degli eretici e proto-gnostici samaritani.

## **Ipazia**

Ipazia (eminenza) visse ad Alessandria nel V secolo. Apparteneva all'aristocrazia intellettuale delle scuole Platoniche che includevano la scienza dei numeri e lo studio degli astri con risvolti esoterici. L'astronomia era uno dei segreti dell'esoterismo pagano, in cui vi era l'identificazione degli dei dell'Olimpo politeista con i corpi celesti e le costellazioni. Il potere femminile di Ipazia nella scienza e nell'insegnamento ne provocò la morte, Aggredita, denudata, dilaniata, il suo corpo smembrato fu bruciato sul rogo. È stato, da alcuni, considerato il primo esempio di caccia alle streghe dell'inquisizione cristiana voluta ad Alessandria dal vescovo Cirillo.

Su Ipazia sono fiorite molte leggende, si sono sbizzarriti molti poeti, la sua immagine ci appare dipinta da Raffaello Sanzio (1509-1511) nella Scuola di Atene, all'interno dei Palazzi Apostolici nella stanza della Segnatura, unica figura femminile del quadro, che rappresenta il concetto greco di kalokagathia, cioè eccellenza umana, che coniuga bellezza e bontà con uno sguardo di pace. Secondo alcuni critici l'immagine potrebbe essere quella di Francesco Maria della Rovere nipote di Giulio II° committente dell'opera.

Curiosità attuale: nel quartiere romano di Tor Sapienza nelle vicinanze della chiesa di san Cirillo d'Alessandria si inaugura un giardino pubblico dedicato ad Ipazia.

## **La Magia nel Medioevo**

Nel recente libro di Giorgio Cosmacini "La medicina dei Papi" vengono descritti due papi medioevali medici e maghi. Il mito sopravanza la storia; alle loro figure reali la tradizione sovrappone una leggenda che li dice medici e maghi, in una stagione storica di

lunga durata, nella quale la conoscenza della natura umana è contesa o condivisa tra medicina e magia.

Il primo papa Silvestro II (papa dal 999 al 1003) è il francese carolingio Gerberto di Aurillac. Fu un papa provvisto di troppa cultura profana, perciò imputato di commercio intellettuale con arti e scienze demoniache. Gerberto è stato un monaco, abate e vescovo, studioso e dottissimo, è un filosofo della natura, molto di più della sopra natura, è interessato alla matematica, per cui l'arabismo è l'alveo naturale degli scritti numerologici introducenti il concetto dello zero, facilitanti così i calcoli, se effettuati con numeri romani. Più che medico è cultore della scienza. I suoi detrattori lo ritengono un papa mago, negromante in combutta con il diavolo che, alla fine del millennio, si sarebbe sciolto dalle catene per portare la fine del mondo; spettatore e complice delle funeste vicende, con pestilenze e fenomeni atmosferici avversi. È stato un Papa i cui occhi sono stati usati per leggere opere di scienza più che per piangere lacrime di misericordia.

Il secondo medico, mago e papa, è Giovanni XXI Pietro di Giuliano, nato a Lisbona nel 1220; fu eletto papa nel 1276, detto anche Pietro Ispano, lasciò scritti su ricette mediche e raccomandazioni per la salute, bellezza e fertilità. Dopo il crollo del soffitto del palazzo papale di Viterbo morì dopo 6 giorni, forse per mano venefica. Fu detto un pazzo sapiente seduto sulla cattedra santa. Riferisce Guglielmo di Naugis (XIII sec.) che "la morte accidentale non è stato altro che il castigo divino per la sua attività medica intrisa di magia." Maldicenze prosperate nel terreno dei pregiudizi ecclesiastici antiscientifici<sup>†</sup>.

### **Influenze dell'alchimia e dell'astronomia dal Medioevo ad oggi**

L'alchimia e l'astrologia rappresentano nel Medioevo e nel Rinascimento due scienze seguite e studiate dai maggiori personaggi dell'epoca.

---

<sup>†</sup>Nota di attualità: una recente esortazione è giunta a Papa Francesco Bergoglio come "correzione filiale in ragione della propagazione di eresia" stilata da 45 studiosi cattolici in riferimento all'esortazione cattolica *Amoris Laetitia* (Gioia dell'Amore) dell'8 aprile 2016 su matrimonio, vita morale e ricezione dei sacramenti (comunione ai divorziati e risposati) e discernimento e ruolo del confessore. Si richiama il dovere di attenersi alla dottrina per non allontanarsi dalla tradizione e dal magistero, ripudiando degli elementi che possano essere intesi in maniera contraria alla fede e alla morale cattolica. Forse ogni rinnovamento per l'ortodossia è sempre inadatto e pericoloso. Forse nella storia dei Papi si sono alternati professori di teologia e pastori.

Nella civiltà e storia dal XII al XVII secolo era importante e determinante la presenza dell'astrologia, rappresentando tecniche divinatorie e magia nelle corti sia laiche che ecclesiastiche. Scriveva Tommaso d'Aquino al Generale dei domenicani "che tutti i moti naturali dei corpi inferiori siano causati dal moto dei corpi celesti". Dall'astrologia naturale deriva l'importanza dell'oroscopo in cui è essenziale la figura celeste in un determinato momento non solo alla nascita ma in qualsiasi momento della vita. Il parere dell'astrologo di corte era decisivo ed essenziale prima di dichiarare una guerra, fondare una città o lanciare una grande riforma. Pertanto l'astrologia rappresentava una ermeneutica storica e una teologia naturale.

L'alchimia è un antico sistema filosofico esoterico che si esprime con il linguaggio di svariate discipline come la chimica, la fisica, l'astrologia, la metallurgia e la medicina. Il pensiero alchemico è considerato il precursore della chimica moderna prima della nascita del metodo scientifico moderno.

A questo proposito è necessario citare: Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim cioè Paracelso (1493-1541), noto alchemico svizzero e il maggior rappresentante del naturalismo rinascimentale. Per Paracelso i quattro pilastri della medicina sono la filosofia, l'astronomia, l'alchimia e le virtù affermando che non c'è medicina senza astrologia, non c'è medicina senza magia. I migliori insegnamenti per un medico non vengono dal passato, ma dal presente. Riteneva possibile la realizzazione della pietra filosofale e di un elisir di lunga vita. La massoneria e i rosacroce utilizzarono i suoi insegnamenti e la simbologia.

## **Le Eresie dopo il primo millennio**

Per eresia si intende una scelta o prendere una dottrina o affermazione contraria ai dogmi e ai principi della Chiesa Cattolica. Quindi l'eresia è una dottrina che si oppone all'ortodossia (giusto-dritto). Le eresie medioevali si svilupparono dal XII secolo in Europa, principalmente in Francia e Italia settentrionale dove sorsero movimenti popolari che respingevano i dogmi cattolici.

Il pericolo maggiore furono i Catari (katharos: puro) detti anche Albigesi (dalla città di Albi nella Francia meridionale) che affermavano un rigore morale, in contrasto alla corruzione della chiesa. I catari ritenevano che nell'uomo convivesse una doppia natura: un'anima spirituale e luminosa assieme ad un corpo materiale, carnale e tenebroso. Pertanto proscrivevano il matrimonio, l'amore fisico, la procreazione, il consumo di carne e di uova, era praticato l'aborto e la sodomia. La loro ascesi era il suicidio raggiunto con il digiuno. A questa eresia si rispose con una crociata albigese tra il 1209 e il 1229 che fu promossa da Innocenzo III per estirpare il catarismo francese. Questa crociata si concluse con il massacro di Bèziers con 20.000 morti, denominato il primo genocidio ideologico. In Italia vennero imprigionati 170 catari che nel 1277 furono posti al rogo a Verona.

Altra dura repressione fu per i poveri di Lione ovvero per i valdesi, sorti ad opera del ricco mercante lionese Pietro Valdo (1149-1206), che decise di lasciare tutte le proprie ricchezze e la stessa famiglia per predicare il vangelo con la creazione di una chiesa povera, con il rifiuto della sovranità temporale del papa. Questa confraternita si atteneva ai tre voti monastici di povertà, castità e obbedienza. Il dissenso era nel sacerdozio che

potrebbe essere anche femminile, gli unici sacramenti erano il battesimo e l'eucarestia. Quello Valdese è l'unico movimento medioevale che esiste ancor oggi come chiesa organizzata.

Furono considerati eretici anche quei movimenti pauperistici, cioè apostoli della povertà evangelica, che non avevano accettato di sottomettersi ai dogmi e alle gerarchie della Chiesa. Un rischio simile lo avevano corso i poverelli fondati da san Francesco di Assisi (1182-1226).

## **Alcuni casi di Eresia**

### **I Templari**

Il Templari erano cavalieri come gli ospedalieri di San Giovanni (oggi Sovrano Militare Ordine di Malta). L'ordine dei Templari fu fondato nel 1120 da Hugo de Payens detto anche Ugo di Pagani (1070-1136). Questi cavalieri difendevano i pellegrini che visitavano i luoghi santi, esprimevano voti perenni di castità, povertà ed ubbidienza, nonché di lotta contro i nemici di Dio. Bernardo di Chiaravalle (XII secolo) li considera baluardi del male. Dopo la riconquista di Gerusalemme da parte dell'Islam, i Templari si trasferirono prima ad Acri poi a Cipro infine in Europa. Grazie a lasciti testamentari e donazioni si trasformarono in impresa finanziaria, la prima banca transnazionale, e questa fu la loro rovina. Nel 1312 l'ordine fu sciolto, l'ultimo maestro dell'Ordine Jacques de Molay (1243-1314) insieme a Geoffrey de Charnay dopo 7 anni di processo e torture salirono al rogo insieme ad altri 38 cavalieri accusati di diversi reati cioè di bestemmia, stregoneria, sodomia e adorazione del diavolo. Il 18 marzo 1314, nel momento del supplizio, molte leggende nacquero sulle profezie del condannato J. Molay nei confronti del re di Francia: Dio avrebbe vendicato la loro morte sino alla 13° generazione. Si narra che il boia di Luigi XVI mormorò al condannato prima di ghigliottinarlo: "sono un templare e vendico J. Molay". Infine, si dice che l'ordine dei Templari non si sia mai interrotto, ma che sia sopravvissuto nei gran maestri custodi dei segreti della Massoneria (per Massoneria si intende una società segreta riservata agli uomini, nata in Inghilterra nel XVIII secolo, ispirata al razionalismo, che poi si è affermata in vari paesi. Propugna una ideologia umanitaria ed è tuttora esistente con finalità e rituali diversi).

## **La repressione dell'Eresia con l'identificazione di Maghi e Streghe**

La sistematica repressione delle eresie si ebbe a partire dal 1231-1295 quando il pontefice Gregorio IX (1227-1241) istituì il Tribunale dell'Inquisizione nel 1233 che doveva scoprire e condannare alla tortura e spesso al rogo tutti gli eretici equiparati ai maghi e alle streghe.

L'Inquisizione fu affidata ad un ordine di predicatori mendicanti, i Domenicani (ordine fondato da san Domenico Guzman 1170-1221), poi affiancato dai Francescani

infine dai Gesuiti. I papi spesso invitarono i giudici dell'Inquisizione alla moderazione, come raccomandava San Tommaso d'Aquino, domenicano e inquisitore che predicava "La virtù della misericordia".

Il fenomeno della caccia alle streghe si sviluppò tra il 1500 e 1700: circa 73000 tra uomini e donne vennero accusati di stregoneria, 40-50000 vennero giustiziati, metà di loro in Germania, tre quarti dei condannati erano donne, vecchie e giovani, povere, spesso analfabete, che avevano dimestichezza con erbe salutari, guaritrici, spesso ostetriche. Lunga sarebbe la lista delle torturate per estorcere una confessione che le condannava al rogo.

Strega: il nome deriva forse da strix (civetta) fattucchiera che si può trasformare in uccello notturno, o da Stige uno dei fiumi infernali o saga che comprende intuitivamente tutto, sono chiamate anche strie e lame.

Lilith (signora dell'aria) figura presente nelle antiche religioni mesopotamiche e nella prima religione ebraica è la prima moglie di Adamo che, non volendo essergli sottoposta, poiché creata dalla terra come Adamo, fugge unendosi a Lucifero e divenendo una terribile strega. La sua figura appare nel Faust di Goethe nella notte di Valpurga con Mefistofele. Anche Primo Levi la cita nei suoi racconti.

Nella caccia alle streghe la donna per la cultura giudaico-cristiana è fonte di ogni male, avendo assaggiato il frutto proibito.

Nel De planctu ecclesiae, redatto nel 1330 dal francescano Alvaro Pelay, le donne trascinano gli uomini negli abissi della sessualità, possono accoppiarsi con le bestie o con il diavolo, sono indovine, gettano il malocchio (occhio che getta male), autrici di incantesimi, malefici, provocano la sterilità, favoriscono l'aborto ed impediscono la procreazione, rappresentando una netta saldatura tra eresia e adorazione del diavolo.

Sotto il pontificato di Giovanni XXII nel 1320 fu scritto dal domenicano francese Bernardo Gui (1261-1331) il primo manuale per gli inquisitori *Practica Inquisitionis hereticae pravitatis*. Bernardo Gui fu inquisitore a Tolosa dal 1308 al 1323 ed è un personaggio del romanzo di Umberto Eco "*Il nome della Rosa*" dove appare come il perfido inquisitore.

Altro inquisitore di tutta la Spagna e colonie fu Tomàs de Torquemada domenicano (1420-1498) durante l'epoca dei Re Cattolici. Confessore di Isabella di Castiglia e Ferdinando d'Aragona, discendente da una famiglia ebrea convertita.

Istituì processi molto duri nei confronti dei conversos, detti anche marranos, ossia degli ebrei che si convertivano al cristianesimo non per loro volontà, si accanì anche sui musulmani e sulle donne accusate di stregoneria. Durante questo periodo si celebrarono in Spagna 20.000 processi con 2000 esecuzioni.

Quando nacque l'età rinascimentale, si sviluppò una demonofobia, dopo l'epidemia di peste del 1348 che crebbe progressivamente e giunse ai massimi livelli nel cinquecento. In realtà il Rinascimento fu un'epoca di guerre, pestilenza e di aspri scontri religiosi essenzialmente nei confronti di eretici, di dissidenti intellettuali, alienati mentali e diversi di vario genere, incluse le streghe. Fu l'epoca in cui la caccia alle streghe si allargò a

macchia d'olio in tutta l'Europa occidentale, raggiungendo dimensioni ancor oggi imprecisate. Durante le guerre di religione si videro scontrarsi i cattolici con i seguaci delle chiese protestanti; ricordiamo solo la strage degli Ugonotti del 23 agosto 1572, la notte di San Bartolomeo. La povertà, la fame, le epidemie come la peste, le disgrazie, e l'ignoranza acuivano sempre di più la necessità di trovare e punire un colpevole. Proprio nel saggio storico di Alessandro Manzoni, la Colonna Infame, legato al periodo storico in cui è ambientato il romanzo I Promessi Sposi, si narra del processo a Milano, durante la peste del 1630, contro due presunti untori. Questi erano ritenuti responsabili del contagio della pestilenza tramite misteriose sostanze. I due Guglielmo Piazza e Gian Giacomo Mora furono giustiziati con il supplizio della ruota. Dove era la casa del Mora, abbattuta e bruciata, a ricordo fu poi posta una Colonna a dimostrazione dell'Infamità.

Nel 1487 fu stampato il *Malleus Maleficarum* (il martello del diavolo) ad opera dei due domenicani Heinrich Institoris (1430-1505) e Jubob Sprenger (1431-1495) che raccoglie e codifica un vasto insieme di credenze, fornendo l'immagine definitiva della stregoneria, che si tramanderà per secoli, riaffermando la donna come l'artefice della stregoneria e che le perfidie maggiori in questo senso vengono esercitate dalle ostetriche perché uccidono i concepiti nell'utero, fanno abortire ed offrono i bambini al diavolo. Il *Malleus Maleficarum* è anche un manuale contro le droghe, usate e trasmesse da madre in figlia dalle levatrici. Queste infatti usavano l'ergot (segale cornuta) prodotto dal *claviceps purpureo*, ascomiceta, cioè fungo che prosperava sulle graminacee, che oltre che avere un effetto uterotonico, poteva favorire il parto e prevenire le successive emorragie. Gli alcaloidi contenuti nell'ergot, chiamata anche molecola del bene e del male, avevano effetti anche allucinogeni, basti pensare che LSD, l'acido lisergico, appartiene a questa categoria di sostanze.

Gli unici dati sui processi alle streghe in Europa ci sono forniti dagli atti processuali, come già accennato, riguardanti, quasi esclusivamente, donne, guaritrici e levatrici che conoscevano le capacità terapeutiche delle erbe. Nei rari processi dello stato pontificio ricordiamo alcuni casi in particolare.

Nel 1424 a Roma sulla piazza del Campidoglio fu messa al rogo Finnicella, accusata di 30 infanticidi per poter bere il sangue dei bambini ancora caldo. Ma in realtà era un'ostetrica che dava la vita ai neonati e non la morte.

Nel 1428, inquisitore san Bernardino da Siena, per stregoneria fu posta al rogo a Todi una certa Matteuccia di Francesco per le sue doti di medichessa e arti demoniache, che per prima accennò al sabba e relativi voli a Benevento.

Confermata poi nel 1528 da Bellezza Orsini di Fiano Romano che, suicidatasi in cella, riferì di aver partecipato alle riunioni delle streghe al noce di Benevento recitando la formula: "Unguento unguento/portami al noce di Benevento / sopra l'acqua e sopra il vento / e sopra ogni altro maltempo."

## **Il noce di Benevento**

La città di Benevento, legata alla cultura pagana e riti mistici, fu abitata prima dai

sanniti, poi dai romani, infine dai longobardi, che nel VII secolo ne fecero la capitale di un ducato. La leggenda vuole che quando i longobardi, che adoravano Odino, giunsero a Benevento si riunivano sotto un albero di noce, dove appendevano pelli di montone che colpivano con lance e frecce, mentre le loro donne li incitavano, urlando. Questo spettacolo grazie alla fantasia e superstizione dei cittadini spaventati li portò a scambiare gli uomini per demoni e le donne per streghe, trasformando tutto ciò che era pagano in satanico. Si ritenne l'albero di noce l'incarnazione del diavolo. Per questo su consiglio di san Barbato fu estirpato. Successivamente sotto il noce ricresciuto la leggenda vuole si svolgessero riunioni di streghe.

Sempre a Benevento c'erano le cosiddette janare (janua porta), che, diventando incorporee come spiriti, potevano entrare nelle case passando sotto l'uscio. Per impedire il loro accesso si poneva dinanzi alla porta una scopa di saggina e un sacchetto di sale, che costringevano la strega a contare i fili di saggina e i grani di sale, facendo giungere così l'alba, momento della loro scomparsa. Il noce è ritenuto un albero sacro a Giove di aspetto ambivalente sia diurno che notturno, i suoi frutti si ritenevano curativi per la fertilità, il suo guscio è affine alla gonade maschile, mentre l'interno ricorda il cervello umano, curativo per il mal di testa.

## **Il Sabba**

Il Sabba (dal latino sabbatum), da mettere in relazione all'antisemitismo medioevale per i riti ebraici del sabato, è una riunione di donne, che, avendo istituito un patto con il demonio, per averne favori e potere, verrebbero di notte trasportate per aria in luoghi determinati, come il celebre noce di Benevento, per compiere riti orgiastici e unirsi carnalmente con i demoni.

Il rito del Sabba iniziava la sera, specie di maltempo, fino all'alba, era presieduto da satana nelle sembianze di un caprone (retaggio dell'antichità mesopotamica: più corna aveva la divinità più era potente), mentre per i cristiani rappresentava l'anticristo e l'anti-divinità. I nuovi adepti del sabba dovevano convertirsi, ovvero rinunciare alla fede cristiana con un battesimo che li purificava dal precedente, cioè annullando quello cristiano, quindi rinunciare alla fede cristiana e dichiarare devozione al diavolo. Un interessante libro su questa materia è "Storia Notturna. Una decifrazione del Sabba" di Carlo Ginzburg.

## **Altri casi celebri di accusa di Eresia e stregonerie**

Tra le tante accuse di Eresia e stregoneria ricordiamo:

Giovanna D'Arco, la strega di Domremy in Lorena, nata nel 1412: fin da giovane, cristiana devota e caritatevole, subì a tredici anni un processo per eresia, avendo riferito di sentire voci celestiali con visione di arcangeli e santi. È da considerare che i fenomeni di misticismo e quelli di stregoneria presentano talvolta delle caratteristiche simili da rendere difficili tracciare i confini fra i due tipi di manifestazioni. Era in atto la guerra di cento anni fra francesi ed inglesi: Giovanna, spinta dalle voci che sentiva, sostenne Carlo di Valois e l'esercito francese vittoriosi nelle numerose battaglie. Catturata e venduta agli inglesi nel 1431, iniziò a suo carico un processo per eresia e stregoneria. Dopo la condanna al

carcere a vita (anche se avesse abiurato i suoi errori, tra cui vestire abiti maschili), il 30 maggio 1431 fu condotta al rogo nella piazza del mercato di Rouen; le sue ceneri furono gettate nella Senna. Fu riabilitata dopo 25 anni, nel 1456 e santificata nel 1920 da Benedetto XV.

Gilles de Rais (1405-1449), capitano dell'esercito francese nella guerra dei cent'anni, compagno d'armi di Giovanna d'Arco, nominato maresciallo di Francia, più che per le sue pratiche alchemiche e occulte è conosciuto come un mostro per aver torturato e stuprato e ucciso almeno 200 bambini. Scoperti i suoi delitti, fu impiccato a Nantes nel 1440. Forse il personaggio di Gilles de Rais ha ispirato lo scrittore francese Charles Perrault per la fiaba del 1687, Barbablù.

Giacomo Savonarola (1452-1498) domenicano, politico, predicatore e fustigatore della corruzione e decadenza della Chiesa (ricordiamo i roghi della vanità). Fu condannato per eresia e impostura dal papa Alessandro VI Borgia, fu impiccato, poi il corpo fu bruciato a Piazza della Signoria a Firenze e le ceneri furono gettate nell'Arno. Nel 1997 è iniziata la pratica per la beatificazione.

Ricordiamo Giordano Bruno (Nola 1548 - Roma 1600) filosofo, scrittore, monaco appartenente all'ordine domenicano. Fu accusato di eresia dagli inquisitori di cui faceva parte Roberto Bellarmino. Lo stesso Giordano Bruno, dopo una iniziale disponibilità all'abiura, decise di rifiutarla; per questo fu condannato il 17 febbraio 1600 con la lingua in giova (morsa sulla lingua per non poter parlare), venne portato in piazza Campo de' Fiori, denudato, legato ad un palo ed arso vivo. Le sue ceneri furono gettate nel Tevere.

Nel 1619 Katharina di fede luterana, madre dell'astronomo Giovanni Keplero, viveva a Leomberg, piccola città tedesca vicino a Stoccarda. Fu accusata di eresia e stregoneria, si salvò per la attenta e scientifica difesa e determinazione del figlio, che la sostenne nel suo lungo processo, durato sei anni. Quando arrivò il momento della sentenza, Katharina fu sottoposta ad una durissima prova, per vedere se si pentiva e confessava, ma, lei giurò con forza e coraggio di non essere colpevole, cadde in ginocchio recitando una preghiera. Fu dichiarata libera nel 1622.

## **Dalla leggenda all'attualità**

### **I nati albin**

Guendalina Malatesta nasce nel 1370 nel castello di Montebello di Torriana, presso Rimini. Purtroppo è albina, ritenuta in quell'epoca figlia del demonio e strega. Viene isolata e per le tinture dei suoi capelli bianchi, questi prendono un colore azzurro, da cui il suo soprannome Azzurrina. Sparisce, morendo il 21 giugno 1375 all'età di 5 anni, in una notte di tempesta, cadendo nelle segrete del castello o uccisa e murata nello stesso maniero. La leggenda vuole che di notte si odano lamenti e grida dello spirito di Azzurrina. Per cui si effettuano attualmente visite guidate del castello con registrazioni dei lamenti di Azzurrina.

Attualmente nascere albin in Africa, in particolare in Tanzania e in Camerun, è un grandissimo problema per via di numerose discriminazioni. Si ammalano frequentemente,

per la carenza di melanina, di tumori della pelle per le intense radiazioni solari, spesso sono ciechi. Ma l'aspetto drammatico è che, in questi paesi, sono considerati portatori di poteri magici e per questo perseguitati o addirittura vengono uccisi. I loro organi soprattutto i genitali, ma anche le gambe, le orecchie oltre che il sangue, sono ricercatissimi da streghe e stregoni che li ritengono indispensabili per le loro magiche pozioni, che assicurerebbero ricchezza e salute.

### **Dal 1700 ai giorni nostri**

Due personaggi diametralmente opposti del '700 italiano riguardo alla magia sono: Raimondo di Sangro, principe di Sansevero (Torremaggiore 1710-Napoli 1771), è stato esoterista, anatomista, alchimista; produsse farmaci portando a guarigione molti personaggi, grande inventore delle tecniche e delle arti. La sua fama è nata e permane legata alla Cappella Sansevero a Napoli, contenente statue barocche come il Cristo Velato, la Pudicizia e il Disinganno. Massone, gran maestro della loggia nazionale di Napoli. In risposta all'Inquisizione romana che aveva posto all'indice un suo libro Lettere d'una Peruana per rispetto alla sua posizione De Quipu scrisse in sua difesa una Lettera apologetica. Interessanti sono le macchine anatomiche, scheletri nei quali è visibile l'intero sistema artero-venoso. Tante le leggende su tale personaggio sono riportate anche da Benedetto Croce e Salvatore Di Giacomo.

Giuseppe Balsamo, detto anche Alessandro conte di Cagliostro (Palermo 1743-San Leo 1795). Alchemico, guaritore, disegnatore, grande viaggiatore, sposa a Roma nel 1768 Lorenza Serafina Feliciani, che l'accompagnerà nelle sue avventure. Fondò la prima loggia massonica di rito Egiziano. Goethe, che lo conobbe, considera Cagliostro "un briccone e le sue avventure delle ciurmerie". A Roma accusato di eresia fu condannato al carcere a vita, imprigionato, morì nella fortezza di San Leo.

Tra i maghi e occultisti più famosi del secolo scorso, che pretenderebbero di controllare le forze della natura con poteri occulti, ricordiamo Harry Houdini (1874-1926), famoso per la capacità di liberarsi da qualsiasi tipo di manette e dalle catene, indiscusso re delle evasioni. Ha combattuto e spesso smascherato lo spiritismo. Prima di morire disse: "se è veramente possibile a qualcuno tornare dall'aldilà, Harry Houdini lo farà". La moglie ogni anno, nella ricorrenza di Halloween, attendeva invano segnali convenuti da parte del marito.

Altro illusionista nato nel 1956 è David Copperfield, che detiene il titolo di illusionista del millennio. Ha fatto sparire la Statua della Libertà, è passato attraverso le pareti della Grande Muraglia Cinese.

In generale, è pericoloso fare l'illusionista: si riportano più di 19 morti in modo casuale o per numeri eccessivamente rischiosi durante le esibizioni.

### **Influenze della Magia e della stregonerie ai giorni nostri**

Esaminiamo ora come la dilagante globalizzazione abbia cancellato l'origine storica di alcune ricorrenze e ricreato moderni maghi e streghe, diversi da quelli delle antiche fiabe.

Sperando che rimanga valido il termine *Metastoria* introdotto dallo storico Aldo Ferrabino nel 1937 che indica “la sfera di ciò che pur non sovrastando la storia permane costante nel fluire di questa”, è ciò che costante e duraturo permane oltre i mutamenti contingenti.

Forse in questo mondo in rapido cambiamento, è necessario, se possibile, ricostruire una *metastoria*, a partire dalla quale ogni pratica magica, spesso collegata alle antiche usanze legate alle stagioni e alla fertilità dei campi dell'inizio della primavera e dell'inizio dell'autunno, riceveva una leggibilità ed efficacia.

L'attuale festa di Halloween ha origine celtica, detta *Semhain* (festa di fine estate), si diffuse in Irlanda e coincide con il capodanno celtico del 31 ottobre. In questo passaggio stagionale si riteneva che il mondo dei vivi potesse entrare in comunicazione con quello dei morti. I cristiani istituirono il primo novembre la festa di Ognissanti, il due novembre quella dei morti. Per la carestia dell'ottocento molti Irlandesi emigrarono in America trasferendovi le loro tradizioni fra queste la festa di Halloween che successivamente si è diffusa in Europa. Con il dilagante e successivo consumismo perse il suo significato originario. Si è radicato l'uso di abiti carnevaleschi, con propensione al macabro e grottesco. Si calcola che per gli addobbi e costumi gli americani spendano annualmente circa tre miliardi di dollari. Padre Gabriele Amorth, esorcista della diocesi cattolica di Roma, affermava: “festeggiare la festa di Halloween è rendere osanna al diavolo, il quale se adorato, anche soltanto una notte, pensa di vantare dei diritti sulla persona”. Anche padre Francesco Bamonte, presidente della associazione internazionale degli esorcisti, afferma: per gli esorcisti la festa di Halloween è sfruttata dai satanisti e dall'occultismo e può divenire una alternativa al cristianesimo. Don Aldo Bonaiuto sacerdote esorcista coordinatore generale del servizio antisette della comunità Papa Giovanni XXIII, fondata da Don Oreste Bensi, afferma “Halloween è esaltazione dell' occultismo”.

L'usanza dei bambini nel giorno di Halloween di dire “dolcetto scherzetto” (in inglese *trick o treat* offerta o maledizione) deriva da una usanza medievale dei mendicanti di chiedere elemosina il giorno di ognissanti, in cambio della promessa di pregare per i defunti del donatore; vi è anche la leggenda del malvagio Jack, negato dal paradiso e dall'inferno, che se non riceve qualche offerta procura terribili e macabri scherzi.

Nota era anche, secondo la leggenda germanica, la notte di Valpurga perché si svolgeva presso la tomba di santa Valpurga (monaca dell'VIII sec.) nel Brocken in Germania. Ricorda una antica celebrazione pagana che avviene la notte tra il 30 aprile e 1 maggio e rappresenta l'inizio della primavera, con balli e falò dove si bruciavano le cose vecchie per far spazio alle nuove. Tale celebrazione è stata ritenuta una riunione di streghe.

Nel 1997 J. K. Rowling dopo ripetuti rifiuti degli editori riuscì a far pubblicare il suo manoscritto *Harry Potter e la pietra filosofale* in 500 copie (ora preziose). A distanza di vent'anni, la saga di 7 libri di *Harry Potter* ha venduto 350 milioni di copie tradotto in 79 lingue, tra cui in latino e greco antico, con un giro di affari di sette milioni di euro. Questi libri rimangono il più grande successo editoriale degli ultimi anni. Intorno al maghetto *Harry Potter*, nella scuola di magia di *Hogwarts*, incontriamo maghi buoni e cattivi, streghe ed insegnanti di pozioni ed arti oscure. Vicino all'entusiasmo generale si sono sentite voci

*R. Russo - “Riflessioni su Magia e Stregoneria nei Secoli”*

discordanti come quella della critica letteraria tedesca Gabriel Kurby che scrive “il libro nuoce al rapporto dei giovani con Dio”, che lo stesso papa Ratzinger ritiene “siano subdole seduzioni”. Lo stesso Odifreddi riporta “le pagine di matematica di questi libri sono dannose perché propagandano visioni superstiziose che spengono la lucidità alla verità scientifica”. Al contrario molti ritengono il maghetto un eroe contemporaneo che non può essere solo, Albus Silente, il potentissimo mago, insegna a Harry Potter di “non aver pietà di coloro che vivono senza amore”. Come nella nemesi storica gli anni in cui esplode il fenomeno rowlinghiano sono gli stessi di grandi tensioni politiche, atti terroristici, problemi economici, tutti problemi umani che la pietà che emana dalle pagine di questa saga ha reso più vivibile per i bambini di ogni età e di tutto il pianeta. Infatti, la magia nasce per riparare la realtà con la fantasia, per cui il maghetto rimarrà contemporaneo per molto tempo. Proprio su questo si sta svolgendo a Londra una grande mostra alla British Library che celebra i 20 anni della saga potteriana che si trasferirà poi a New York. La Rowling con i suoi libri, con una mirabolante e preveggente fantasia creativa, è riuscita a vivificare tutto un mondo di leggende, miti, personaggi, che stanno attorno a noi, e che forse comprensivamente avvertiamo e a renderle credibili e presenti, in una storia, che non smette mai di mischiare reale e fantastico. Perché noi umani siamo fatti di storie, di meraviglie ed incanti. Quando si esce da questa mostra come direbbe Paolo Conte “ti senti fradicio di magia”. La prima formula magica che tutti conosciamo è abracadabra usata da maghi e streghe, La prima attestazione scritta è nel Liber Medicinalis di Quintus Serenus Sammonicus (II° sec.) scienziato dell'imperatore Caracalla. Questa formula veniva usata per curare la malaria da un manoscritto di Canterbury del XII sec.

## **La magia oggi**

Ricordiamo nel 1970 lo slogan femminista che si udiva nelle strade italiane “tremate, tremate le streghe sono tornate”.

## **Nuove religioni**

Nei primi decenni del 1800 vi fu uno straordinario revival dell'occultismo con la nascita di numerose fratellanze e sorellanze magiche come il Wicca il cui simbolo è il pentacolo, stella a cinque punte. Questa forma di rinnovato paganesimo fu opera di Gerald Gardner (1884 1964) che si proclamò lo stregone del museo delle streghe nell'isola di Man. Sempre Gardner indicò per i wiccan i tre gradi iniziatici (apprendista, compagno, maestro) analoghi a quelli della massoneria. Nel 1951 il Parlamento inglese abrogò la legge contro la stregoneria del 1736. Inoltre Gardner nel 1954 si dedicò a promuovere la stregoneria che egli definiva Wicca. Sacerdotessa del Wicca divenne poi Doreen Valiente (1922-1999), autrice del libro “Magia Naturale”, ritenuta la madre della moderna stregoneria. Il Wicca è una forma di paganesimo in cui il punto di riferimento è la triplice Dea (bambina, madre, vecchia), vista come il simbolo religioso più elevato di una antica civiltà scomparsa e, contemporaneamente, il punto di riferimento per una nuova società, con richiami a pratiche divinatorie e credenze magiche, che stridono con il razionalismo della civiltà post industriale. È una forma mentis che, assieme alla cultura ecologista e ambientalista, va vista come ribellione al consumismo, che va a distruggere il corpo della Dea, ovvero la Madre Terra. Dopo la morte di Gardner il suo posto fu presso da Alex

Sanders (1926-1988), che si proclamò re delle streghe. L'esplosione del Wicca nel mondo anglosassone è il risultato della sovrapposizione di tendenze sociali e di mode culturali differenti, dal variegato movimento hippy alle associazioni per la liberalizzazione delle donne. Questa stregoneria moderna è nel legame individuale con la natura e le sue energie. Wicca definita dianica pone l'accento sulla figura della dea lunare Diana e sul culto della grande madre Gea, ovvero la Terra. Questa nuova religione rifiuta ogni dogma, dà completa libertà ai suoi adepti di seguire ogni pratica, in ogni parte del mondo. La cultura ambientalista è un elemento fondamentale dei Wiccan, che riconoscono la sacralità della natura, in quanto il pianeta in cui viviamo e l'universo intero rappresentano il corpo della dea.

Rispettare la natura significa rispettare la grande madre dell'universo, la fecondità e la fertilità della terra. Si ritiene che alla Wicca aderiscano trecentomila persone specialmente in Inghilterra e negli Stati Uniti d'America.

## **Conclusioni**

Le attuali conquiste scientifiche e, ancor più, quelle prospettate nel futuro oggi non ci stupiscono, anzi le attendiamo sempre, nella illusoria speranza di una salute e giovinezza eterna per combattere definitivamente anche la fine della vita. Certo nei secoli scorsi queste ricerche sarebbero state considerati magia e stregoneria, sicura opera del maligno o chi per lui.

Ora al di là delle utili e indispensabili pratiche di prevenzione e terapia della salute, possiamo trovare in rete sotto la voce: magia, esoterismo, ritualistica, astrologia e cartomanzia l'indirizzo di tanti personaggi che assicurano massima serietà e competenza in queste materie, senza incorrere in condanne, solo sperando di non andare incontro a false aspettative o pericolose conseguenze, come spesso denunciate dalla cronaca. Numerose sono le librerie di esoterismo e magia con materiale, amuleti e corsi di iniziazione.

La lettura dei libri di Ernesto De Martino (1908-1965) storico delle religioni, antropologo, etnologo e profondo conoscitore della religione del meridione italiano, in particolare della Lucania, ci fa partecipe della sopravvivenza di alcune pratiche di magia cerimoniale, quali la fascinazione stregonesca, la possessione, l'esorcismo e la fattura, analizzando la struttura delle tecniche magiche, la loro funzione psicologica e le ragioni che le favoriscono, sempre considerando che ogni pratica magica è leggibile ed efficace se inserita in quella civiltà, in quell'epoca e in quell'ambiente storico dove quella comunità ne condivide i valori.

Dopo aver raccolto delle storie dei secoli scorsi su magia e stregoneria, è necessario tentare una interpretazione che abbracci la condizione dell'uomo, che, immerso a volte nella precarietà e contingenza, necessita di quella forma protettiva che è la magia, che potremmo estendere alla mitologia, alla religione e alla stessa ragione.

L'alternativa fra magia e razionalità è uno dei grandi temi da cui è nata la civiltà moderna.

Il vocabolo magia lo ripetiamo frequentemente per associarlo a tutto ciò che ci appare bello, fantastico e desiderabile, ma è necessario considerare che la magia è intorno a noi e che dobbiamo soltanto acquisire la capacità e abilità di vederla, capirla ed applicarla, per poter vivere nel migliore dei modi.

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

Per la corrispondenza: [r-russo@libero.it](mailto:r-russo@libero.it)

**Tesi di Laurea: Role of lactoferrin and its receptors on biliary epithelium and activation of hepatic progenitor cells. (Sintesi)**

**Autore: F. Olivero**

**Relatore: E. Gaudio**

**Background**

Lactoferrin (Lf) is a multifunctional iron binding glycoprotein of 692 amino acids, produced by exocrine glands and neutrophils (Berlutti et al. 2005). This glycoprotein belongs to the transferrin family and has a highly conserved structure among human, bovine, mouse, and other species (Berlutti et al. 2011). Many studies have unraveled the numerous functions of Lf: host defense, antimicrobial and anti-inflammatory activities, iron homeostasis, cellular growth and differentiation, and anti-cancer activity (Frioni et al. 2014, Sessa et al. 2017, Zhang et al. 2014). Other than by chelating iron, Lf performs multiple biological activities depending on both target cell and receptor or by interacting with other molecules, such as lipopolysaccharide (LPS), glycosaminoglycans (GAGs) (Ward et al. 2005) and DNA (Albar et al. 2014). Lactoferrin receptors (LfR) have been shown to be differently expressed depending on tissue and cell specificity (Suzuki et al. 2005). Intelectin1 (ITLN1) is a lactoferrin receptor that was first discovered in the intestinal epithelium, responsible for Lf uptake from the digestive tract; ITLN1 is a glycoprotein made up of three 40-kDa subunits cross-linked by disulfide bonds making up a 120-kDa homo-trimer of 295 amino acids and N-linked oligosaccharides (Akiyama et al. 2013). Furthermore, other than in the intestinal brush border, it is also present in Paneth and goblet cells (Wrackmeyer et al. 2006). Reverse transcriptase PCR studies have revealed that the mRNA for ITLN1 is expressed in various tissues, explaining the wide range of functions hypothesized for Lf, possibly via activation of cell signaling pathways. Another LfR is the LDL receptor related protein 1 (LRP1), which is a low specificity receptor for Lf, as it can bind multiple targets. LRP is a member of the LDL receptor gene family, to which it is structurally similar. It is a type I transmembrane receptor of 600 kDa, composed of five subunits (Shi et al. 2009). LRP1 is abundantly expressed in hepatocytes, neurons, smooth muscle cells, and fibroblasts (Suzuki et al. 2008). Other than binding Lf, LRP1 has a diverse array of functions: lipoprotein metabolism, proteinase metabolism, activation of lysosomal enzymes, cellular entry for viruses and toxins, as well as a possible role in neurotransmission (Herz and Strickland 2001).

The biliary tree is a ductal system of increasing diameter through which bile flows to the gallbladder and intestine after being produced by hepatocytes (Wei et al. 2015). The epithelial cells lining the biliary tree are cholangiocytes. Small bile ducts are lined by small cuboidal cholangiocytes, while larger ones are lined by thicker columnar cholangiocytes

(Wei et al. 2015). Small and large cholangiocytes differ in their dimensions, ultrastructure, functions and proliferative capabilities (Glaser et al. 2009). The morphological and functional heterogeneity of the intrahepatic biliary epithelium has been studied also in experimental animal models such as the bile duct ligated (BDL) rat or mouse, in which there is a selective proliferation of large but not small cholangiocytes (Mancinelli et al. 2013). The pathophysiology of small cholangiocytes is largely unknown (Glaser et al. 2009). The regenerative capability of the liver is well known since ancient times. We now know stem or progenitor liver cells are present in niches in the liver, along the biliary tree and in the liver acini (Carpino et al. 2016). In particular, stem cells known as hepatic progenitor cells (HPCs), which are precursors only to hepatocytes or cholangiocytes are present in the Canals of Hering. They participate in the small intrahepatic bile duct renewal (Carpino et al. 2016). Other than these cells, niches also contain precursors to other cells and a connective tissue matrix rich in hyaluronans, proteoglycans, fetal collagens and laminin. HPCs can differentiate into hepatocytes or cholangiocytes both in human and rodents. HPCs are positive for markers such as SOX9, SOX17, CK7, CK19, EpCAM, NCAM. These cells can self-renew or differentiate. The niche contributes to liver cell turnover and it is also activated in liver disease (Carpino et al. 2016). In this circumstance, when proliferative capabilities of mature liver parenchymal cells become exhausted by chronic damage and prolonged cell death, HPCs proliferate, giving rise to a 'ductular reaction' (DR), so called because it consists of 'reactive ductules' that are cell strings with irregular lumina. The majority of chronic liver disease (such as viral hepatitis, alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis, PBC) and also acute conditions, such as liver failure, show evidence of DR. The DR can have a different phenotype based on the etiology of the underlying disease. For example, in PBC, it is mostly composed of cells expressing biliary (cytokeratin 7 and 19), neuroendocrine (NCAM, Chromogranin A), and stem cell markers (SOX9 and CD133). Instead, in liver diseases of non-biliary origin, they express hepatocyte-related characteristics (Carpino et al. 2016).

Primary biliary cholangitis (PBC) is an autoimmune chronic cholestatic liver disease characterized by the destruction of small intrahepatic bile ducts, leading to fibrosis and potential cirrhosis. PBC is characterized histologically by a chronic, non-suppurative inflammation surrounding and destroying the interlobular and septal bile ducts, sparing the large intra- and extra-hepatic ducts (Carpino et al. 2015). Moreover, there is a relationship among inflammation, collagen deposition, ductopenia and liver damage progression: these features are used to define the "stage" of PBC according to the Ludwig classification (Ali et al. 2016): Stage I consists of portal inflammation with the typical "florid bile duct lesions"; Stage II consists of the extension of the inflammatory process to the peri-portal areas with loss of normal bile ducts and development of bile duct reduplication; Stage III is characterized by septal fibrosis or inflammatory "bridging" with progressive loss of bile ducts; Stage IV is frank cirrhosis with end-stage liver disease (Carpino et al. 2016).

With this background, our aims have been:

- 1) to evaluate the expression of Lf and its receptors on cholangiocytes in vivo and in vitro both in human samples (normal subjects and PBC patients) and in mouse (normal and BDL)
- 2) to evaluate its role in the process of activation of the hepatic progenitor cells (HPCs)

## Main materials and methods

Reagents were purchased from DBA ITALIA srl (Milan, Italy), unless otherwise indicated. Highly purified bovine lactoferrin (bLf) was kindly provided by Morinaga Milk Industries Co., Ltd. (Tokyo, Japan). The purity and integrity of bLf was checked by SDS-PAGE and silver nitrate staining, while its concentration was assessed by UV spectroscopy on the basis of an extinction coefficient of 15.1 (280 nm, 1% solution). Animal model used were male C57/Bl6 N mice (20–25 g) purchased from Charles River (Wilmington, MA), kept in a temperature-controlled environment with 12:12-hour light-dark cycles and free access to water and standard chow. The studies were performed in 7 normal mice and in 15 mice that underwent ligation of the main bile duct (BDL) for 1 week before the sacrifice. All animals were used for the harvest of tissues and purification of liver cells. Human samples in the study were from liver biopsies of 15 postmenopausal females, 10 patients with diagnosis of PBC, while 5 liver biopsies from organ donors showing a normal histology. PBC specimens were staged according to Ludwig et al. (1978) as stage III and IV.

Pure cholangiocytes were isolated from mice and human biopsies by immune-affinity separation using a monoclonal antibody that recognizes a specific antigen expressed by all intra-hepatic cholangiocytes. For the *in vitro* experiments, we used a line of human cholangiocyte stem cells obtained from CellProgen (M36755–11S), maintained in its specific medium as model of HPCs. All these cells have been used for the immunofluorescence, inflammation evaluation, and MTT cell proliferation assay.

## Immunohistochemistry (IHC) and immunofluorescence (IF)

Specimens were fixed in 10% buffered formalin, embedded in paraffin and cut in sections of 3  $\mu$ m. For IHC, endogenous peroxidase activity was blocked by incubation in hydrogen peroxide. Sections were then incubated over-night at 4°C with the specific primary antibodies. Samples were rinsed twice with PBS, incubated at room temperature with secondary biotinylated antibody and then with Streptavidin-HRP. Diaminobenzidine was used as substrate, and sections were counterstained with hematoxylin. Immunohistochemical observations were taken in a coded fashion by a light microscopy Leica Microsystems DM 4500, with a camera Jenoptik ProgRes C10 Plus (Jena, Germany) and analyzed with an image analysis system (Delta Sistemi, Rome, Italy).

For IF on hepatic specimens from mice and human, after deparaffinization, sections were hydrated in graded alcohol and rinsed in phosphate-buffered saline and 0.1% Tween20 (PBS-T) and then incubated with 10% normal blocking serum in PBS. After washing, slides were incubated overnight at 4°C with the primary antibody diluted in PBS with 1.5% normal blocking serum. Samples were rinsed in PBS-T and incubated for 45 min at room temperature in a dark chamber with the specific fluorophore-conjugated secondary antibody diluted in PBS with 1.5% normal blocking serum. For double immunofluorescence, we incubated the primary antibodies at the same time if they were originated from different species or in two times if produced in the same type of animal.

The samples were washed in buffer and mounted with UltraCruz mounting medium. Pictures were taken by DM4500B light microscopy (Leica, Wetzlar, Germany).

On cell culture or smears, fixed cells were incubated with the specific primary antibodies. Then, cells were washed and incubated for 1 h with labelled isotype-specific secondary antibodies and counterstained with 4, 6-diamidino-2- phenylindole (DAPI) for visualization of cell nuclei. Smears/Cultures were analyzed by Aperio Scanscope-FL System (Aperio Technologies, Inc, Oxford, UK) and processed by ImageScope.

### **Real time PCR**

To evaluate the transcript expression of lactoferrin and ITNL1 (high specificity receptor) in purified cholangiocytes from normal and BDL mice, we used the RT<sup>2</sup> Real-Time assay from SABiosciences (Frederick, MD). A  $\Delta\Delta C_T$  (delta delta of the threshold cycle) analysis was performed using normal cholangiocytes as the control sample. The primers for lactoferrin and ITNL1 (purchased from SABiosciences) were designed according to the NCBI GenBank Accession. Data were expressed as relative mRNA levels  $\pm$  SE of Lactoferrin and Intelectin-1 to GAPDH ratio.

### **Proliferation evaluation**

After trypsinization, HPCs were seeded into 96-well plates (10,000 per well) in a final volume of 200  $\mu$ l of growth medium and allowed to adhere to the plate overnight. Cells were stimulated with bovine lactoferrin (100  $\mu$ g/ml) at 37°C for 24 hours before evaluation of cell growth through the Cell Proliferation Assay kit, used for fast and sensitive quantification of cell proliferation and viability. The formazan dye produced by viable cells can be quantified by a microplate reader (LT-4000 labtech) by measuring the absorbance of the dye solution at 450 nm.

### **Inflammation evaluation**

As described in the introduction section, lactoferrin has been studied as an important immunomodulating agent with anti-inflammatory properties. For this reason, we evaluated the levels of Interleukin 6 (IL-6) in the supernatants of the HPCs with or without treatment with lactoferrin. The amount of IL-6 secreted by cholangiocytes was evaluated through an ELISA kit. Briefly, HPCs were seeded into 6-well plate (500,000 per well) in a final volume of 2 ml of growth medium and allowed to adhere to the plate overnight. Cells were stimulated with or without bovine lactoferrin (100  $\mu$ g/ml) for 48 hours and incubated at 37°C. The day after, the supernatants were collected and transferred to a tube and stored at -70°C before analysis for IL-6 levels by ELISA using commercially available kits (AVIVA system biology). The IL-6 ELISA Kit is based on standard sandwich enzyme-linked immune-sorbent assay technology. The density of yellow coloration read by absorbance at 450 nm and is quantitatively proportional to the amount of sample human IL-6 captured in the well.

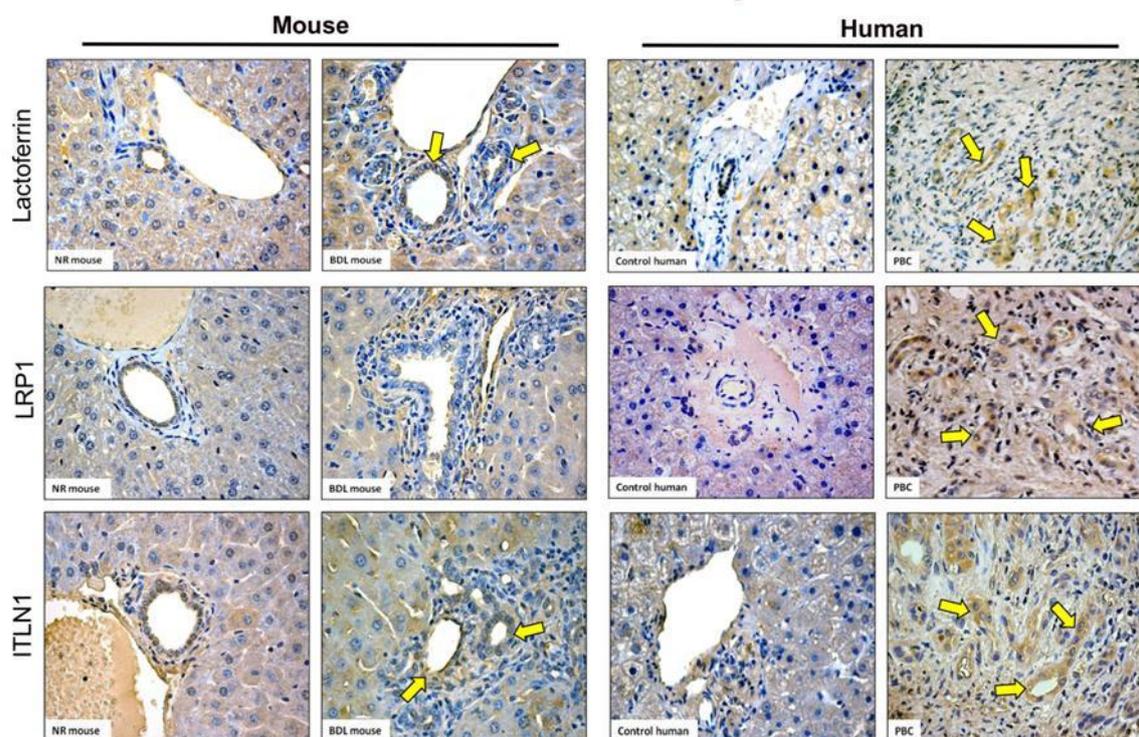
## Statistical analysis

Data are presented as arithmetic mean  $\pm$  standard deviation (SD). Student's *t* test was used to determine differences between groups from normally or not normally distributed data, respectively. A *P* value of  $<0.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using the SPSS statistical software.

## Results

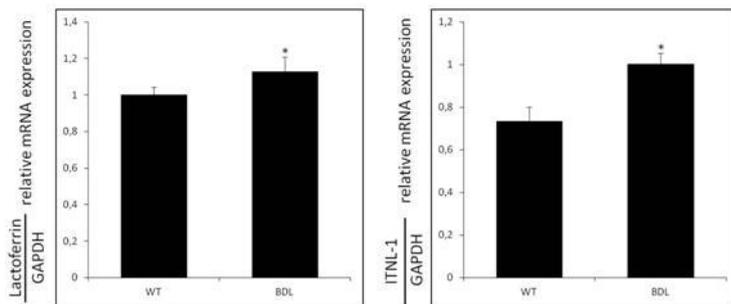
### Cholangiocytes express lactoferrin and its receptors

Immunohistochemistry in liver sections showed that normal and BDL mice bile ducts are positive for lactoferrin. The protein is also present in human tissue, both in control and PBC patients. Its expression is increased in stage IV PBC samples. We considered two receptors for lactoferrin: LRP1, a low specificity receptor, and ITLN1, a high specificity receptor. The former presented a weak positivity in mouse samples, whereas in human controls it was negative. However, its expression is strongly enhanced in stage IV PBC. ITLN1 was present both in normal and BDL mouse bile ducts. It was weakly expressed in bile ducts from human control samples and significantly increased in stage IV PBC samples. The results obtained with immunohistochemistry were confirmed by immunofluorescence in liver tissue and in cells isolated from mice and patient biopsies (images can be found on the full version of this thesis).



**Figure 1.** Immunohistochemistry in liver sections. Antigens looked for are shown on the side, species of the tissue is shown on top. Arrows indicate increased expression. Original magnification x40.

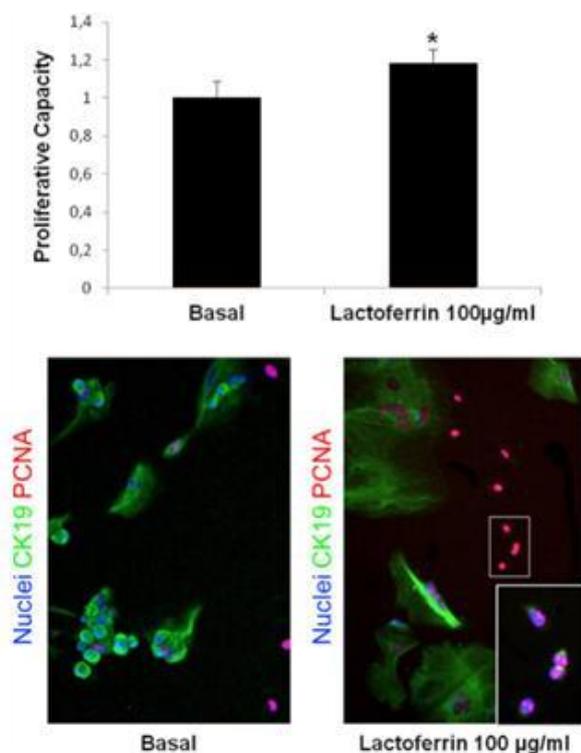
The expression of lactoferrin and ITLN1 was also evaluated by real-time PCR in total RNA from cholangiocytes of normal and BDL mice. The expression of lactoferrin and ITLN1 was increased in BDL cholangiocytes compared with cells from normal animals (Fig.2).



**Figure 2.** By real-time PCR, the mRNA expression of lactoferrin and ITLN1 increased in BDL compared to normal cholangiocytes. Data is reported as a mean  $\pm$  SE of 3 evaluations. \* $P < 0.05$  vs. the values of normal cholangiocytes.

### Evaluation of proliferation

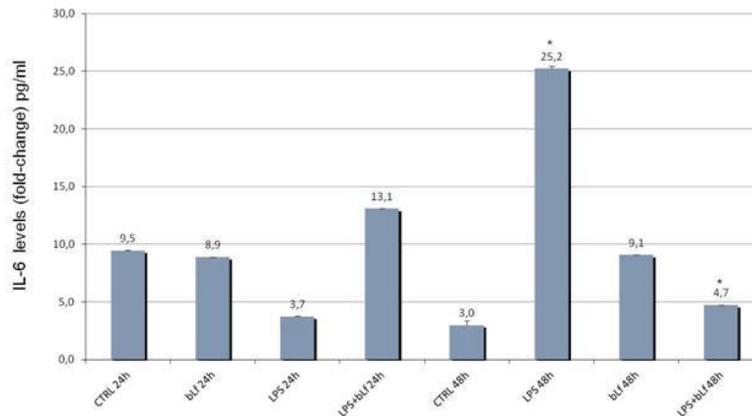
Treatment with lactoferrin (100  $\mu$ g/ml) significantly increased the growth of HPCs after 24 hours of incubation compared to controls, as shown by MTT cell proliferation assay and PCNA expression (Fig.3). PCNA, proliferating cell nuclear antigen, is a DNA clamp acting as a processivity factor for DNA polymerase in eukaryotic cells and is essential for replication. It is largely used as a marker of cellular growth. PCNA is marked in red, and cytokeratin 19, a marker of biliary epithelial cell, in green: there is an increase of PCNA-positive cholangiocytes after treatment with lactoferrin, supporting the results obtained from the MTT assay (Fig.3).



**Figure 3.** Effect of lactoferrin on HPCs proliferation (evaluated by MTT assay after 24 h of incubation). When cholangiocytes were incubated with lactoferrin, there was a significant increase in proliferation. Data is reported as a mean  $\pm$  SE of 7 experiments. \* $P < 0.05$  vs. its corresponding basal value. The bottom pictures show the co-expression of CK19 and PCNA, demonstrating that, after treatment with lactoferrin, there was an increase of PCNA-positive cells. Original magnification x40.

## Evaluation of inflammation

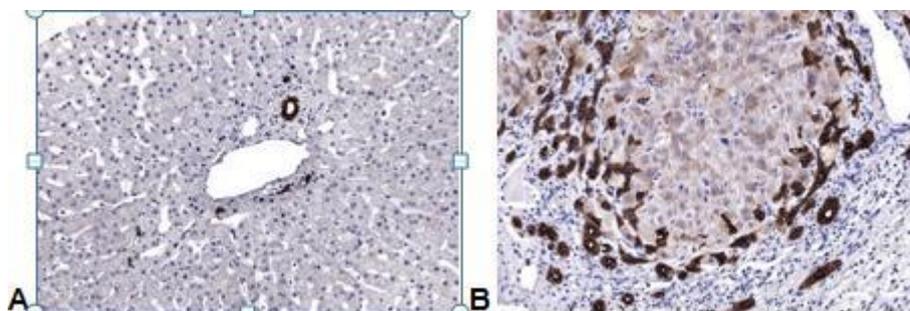
We demonstrated that, after long-term cultures (24 and 48 hours), HPCs secrete IL-6 after administration of LPS (especially after 48 hours), a pro-inflammatory cytokine. We found a significant decrease in IL-6 secretion in HPCs if, after stimulation with LPS for 3 hours, the cells were treated with bovine lactoferrin for 48 hours, compared to treatment with LPS only (Fig.4). The data supports the role of lactoferrin in modulating inflammation by an autocrine mechanism.



**Figure 4.** Evaluation of IL-6 levels in the supernatant of HPC cultures (24 hours and 48 hours). The administration of LPS for 48 hours induces inflammation in epithelial cells and secretion of IL-6. The addition of bovine lactoferrin (bLF) decreased the levels of IL-6 compared to LPS only. Data is reported as a mean  $\pm$  SE of 7 evaluations. \* $P < 0.05$  vs. control levels of human cholangiocytes.

## Evaluation of hepatic progenitor cells activation and of lactoferrin expression in HPCs

Immunohistochemistry for CK7, a cytokeratin expressed by cholangiocytes and HPCs, showed that in control human liver sections, CK7+ cells line the bile ducts (Fig.5A). CK7 expression is strongly enhanced showing an intense DR in PBC samples (Fig.5B).



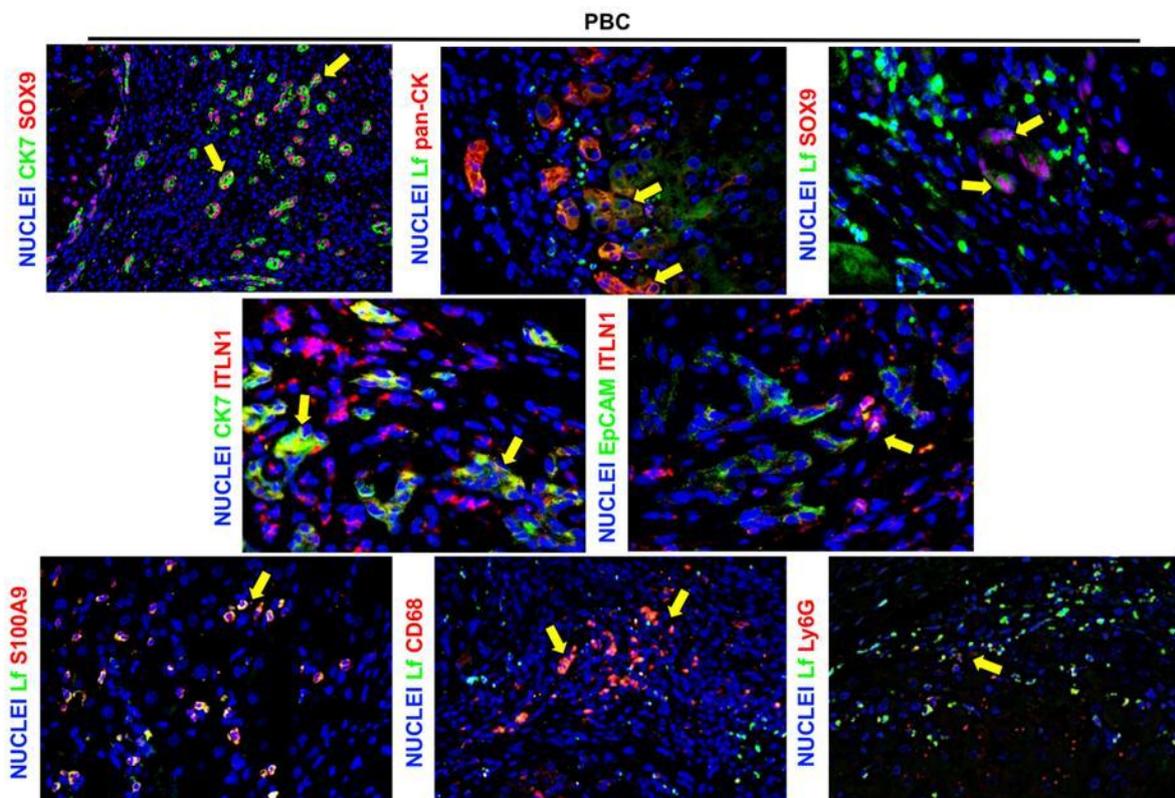
**Figure 5.** Immunohistochemistry for cytokeratin 7 (CK7) in a control sample (A) compared to tissue from a liver biopsy of a stage IV PBC patient (B). Original magnification x20.

Immunofluorescence for CK7 and SOX9, a specific marker of HPCs, showed co-expression in the bile ducts and an intense ductular reaction in PBC samples.

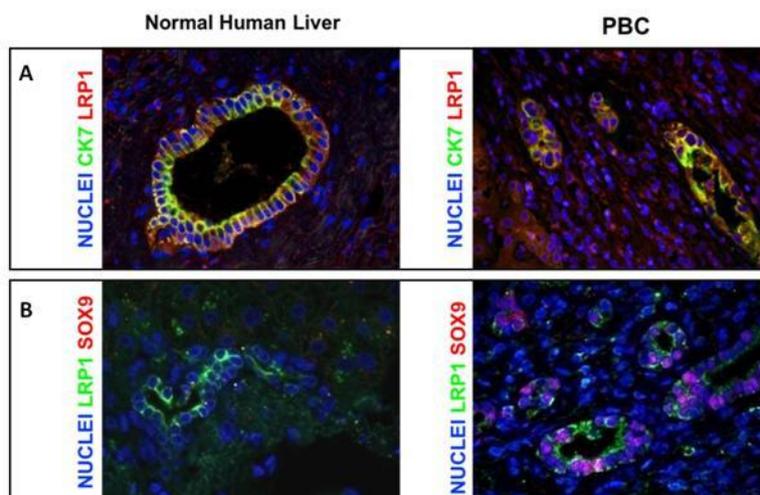
After investigating HPC activation, we assessed the presence of lactoferrin in the reactive ductules of PBC, evaluating its co-expression with a cocktail of cytokeratins (pan-CK) expressed by cholangiocytes and, subsequently, its co-expression with SOX9, a marker of HPCs. IF showed co-expression in both cases.

After investigating the co-expression of Lf with markers of HPCs, we also evaluated the co-expression of LRP1 and CK7 in normal and PBC bile ducts, and the co-localization of LRP1 with SOX9. Except for the LRP1/SOX9 co-expression in normal tissue, in all other samples we found a stronger co-expression, particularly in stage IV PBC samples. We performed a similar study to evaluate the co-expression of ITLN1, a highly-specific lactoferrin receptor, in normal and PBC liver samples, with CK7 and EpCAM, another marker for HPCs. ITLN1 is intensely expressed in stage IV PBC samples and it is co-expressed both with CK7 and, even more, with EpCAM, confirming a possible role for Lf in the activation of HPCs.

In the last part of the study, we assessed the presence of inflammatory cells in stage IV PBC samples, and the co-expression with Lf. We used CD68 and S100A9 as markers of macrophages and Ly6G as a marker of neutrophils. In PBC samples, macrophages and neutrophils were present, although mainly macrophage markers showed co-expression with Lf.



**Figure 6.** Immunofluorescence in liver sections of PBC patients to study activation of HPCs and expression of Lf and its receptors within them and the DR. Arrows indicate increased expression. Original magnification x40.



**Figure 7.** Immunofluorescence to evaluate co-expression of CK7 and LRP1, the low specificity receptor for lactoferrin (A - upper panel), and co-expression of SOX9 and LRP1 (B - lower panel) in normal and stage IV PBC liver samples. Original magnification x40.

## Discussion

The present study provides the following findings:

- 1) Human and mouse cholangiocytes express lactoferrin, which is present mostly in cholangiocytes in liver sections from PBC patients
- 2) Human and mouse cholangiocytes express lactoferrin receptors: both LRP1 and ITLN1 expression is significantly increased in PBC cholangiocytes
- 3) Lactoferrin has proliferative and anti-inflammatory effects
- 4) The HPC compartment is activated in PBC in comparison with normal human liver tissue. Lf expression is increased in pan-CK+ DR in PBC compared to bile ductules in normal liver samples and it is co-expressed with SOX9 in cells within DR, supporting the hypothesis that lactoferrin is involved in the activation of HPCs
- 5) In PBC, both LRP1 and ITLN1 are co-expressed within the DR with HPC markers
- 6) The number of CD68+/Lf+, S100A9+/Lf+ and Ly6G+/Lf+ cells is increased in PBC compared to normal liver samples, indicating that the inflammatory cells present in the PBC infiltrate secrete Lf, that may be involved in the modulation and control of the inflammatory process

Up to now, the role of Lf in the liver has been studied in animal models in relation to injury and disease processes such as liver injury, obstructive jaundice and fibrosis (Taguchi et al. 2015). These studies have shown promising results to consider Lf as an hepatoprotective agent (Berlutti et al. 2011). To date, a role for Lf in cholangiocytes and pathologies involving the biliary epithelium has not been defined. The biliary epithelium is the target of the autoimmune response that characterizes PBC, a chronic autoimmune cholestatic disease. PBC samples show an intense inflammatory infiltrate which progresses from the portal space to involve the liver diffusely and culminates in fibrosis and cirrhosis in the advanced stages of the disease (Onori et al. 2007). Most studies demonstrated that

apoptosis is a major mechanism of cholangiocyte death during PBC and the progression towards ductopenia is caused by a relative predominance of cholangiocyte apoptosis versus proliferation, that specifically occurs in the ductopenic PBC stage III and IV (Alvaro et al. 2004). Therefore, PBC is characterized by two important features: an intense inflammatory infiltrate and cholangiocyte death. The results of this study, show that Lf is present in both human and murine cholangiocytes: in normal and BDL mice, human control and PBC samples. The receptors for Lf are present as well: in detail, the non-specific receptor LRP1 has been shown to be weakly present in normal and BDL mice, absent in normal human tissue, while it was significantly up-regulated in PBC samples; this seems to suggest an increased Lf uptake by diseased cholangiocytes. Similar results were observed for the Lf specific receptor ITNL1, whose expression in bile epithelium was also highly increased in PBC samples. Once observed the presence of Lf and its receptors in the biliary epithelium, the potential effects of this protein in normal and pathological conditions have been evaluated. First, Lf showed a proliferative effect on HPCs: data obtained through proliferation assays demonstrated that bLf treatment increased the proliferative capacity of cholangiocytes compared to the basal condition. Through immunofluorescence for PCNA, a factor essential for DNA replication, the co-localization between PCNA and CK7, a marker of cholangiocytes has been detected. The present data indicate that the biliary epithelium, by increasing the expression of Lf and its receptors display an attitude towards survival rather than apoptosis and that the up-regulation of Lf may prevent cholangiocyte apoptosis in the advanced stages of PBC.

We also investigated the anti-inflammatory effect of lactoferrin, known to have immunomodulatory properties: our study confirmed this by showing lactoferrin to have an anti-inflammatory action in HPCs treated with LPS to induce inflammation, which was quantified by expression of IL-6, a pro-inflammatory cytokine. The cells to which lactoferrin was subsequently added showed a significant reduction in IL-6 at 48 hours.

We also confirmed that the HPC compartment is activated in this disease process and we showed that the DR characteristic of HPC activation is positive for stem cell markers and that lactoferrin expression is increased in pan-CK+ DR in PBC patients compared to normal livers. Lactoferrin was also shown to be co-expressed in cells positive for stem cell markers. Furthermore, lactoferrin seems to be present abundantly in the inflammatory cells making up the infiltrate characteristic of PBC – as shown by IF studies, probably acting not only in an autocrine but also in a paracrine pathway to enhance its effects on cholangiocytes, the target cells of the disease process in PBC.

In conclusion, Lf is emerging as an important bioactive molecule regulating cellular proliferation and differentiation, mediated by Lf receptors (Rosa et al. 2017). Therefore, bLf recognized by human Lf receptors may be considered as a promising nutraceutical and therapeutic agent in many fields, considering it is side effect-free, being a natural product. In our study, we have shown that bLf stimulates proliferation of biliary cells and has an anti-inflammatory effect on them; this may represent an important factor for cholangiocyte survival in the terminal ductopenic stages of PBC and in other cholangiopathies. Moreover, it may be interesting to investigate the role of bLf in the inflammatory process, since the inflammatory cells present in the infiltrate express Lf, and that they supposedly worsen the general pathological condition.

## REFERENCES

- Akiyama Y, Oshima K, Kuhara T, et al. A lactoferrin-receptor, intelectin 1, affects uptake, sub-cellular localization and release of immunochemically detectable lactoferrin by intestinal epithelial Caco-2 cells. *J Biochem* 2013; 154: 437-48.
- Albar AH, Almehdar HA, Uversky VN, Redwan EM. Structural heterogeneity and multifunctionality of lactoferrin. *Curr Protein Pept Sci* 2014; 15: 778-97.
- Ali AH, Tabibian JH, Carey EJ, Lindor KD. Emerging drugs for the treatment of primary biliary cholangitis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2016; 21: 39-56.
- Alvaro D, Invernizzi P, Onori P, et al. Estrogen receptors in cholangiocytes and the progression of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 41: 905-12.
- Berlutti F, Morea C, Battistoni, et al. Iron availability influences aggregation, biofilm, adhesion and invasion of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 661-70.
- Berlutti F, Superti F, Nicoletti M, et al. Bovine lactoferrin inhibits the efficiency of invasion of respiratory A549 cells of different iron-regulated morphological forms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008; 21: 51-9.
- Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, et al. Antiviral properties of lactoferrin-a natural immunity molecule. *Molecules* 2011; 16: 6992-7018.
- Carpino G, Cardinale V, Renzi A, et al. Activation of biliary tree stem cells within peribiliary glands in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2015; 63: 1220-8.
- Carpino G, Renzi A, Franchitto A, et al. Stem/progenitor cell niches involved in hepatic and biliary regeneration. *Stem Cells Int* 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3658013>.
- Cutone A, Frioni A, Berlutti F, et al. Lactoferrin prevents LPS-induced decrease of the iron exporter ferroportin in human monocytes/macrophages. *Biometals* 2014; 27: 807-13.
- Frioni A, Conte MP, Cutone A, et al. Lactoferrin differently modulates the inflammatory response in epithelial models mimicking human inflammatory and infectious diseases. *Biometals* 2014; 27: 843-56.
- Glaser SS, Gaudio E, Rao A, et al. Morphological and functional heterogeneity of the mouse intrahepatic biliary epithelium. *Lab Invest* 2009; 89: 456-69.
- Herz J, Strickland DK. LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. *J Clin Invest* 2001; 108: 779-84.
- Ludwig J, Dickson ER, McDonald GSA. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Path Anat Histol* 1978; 379: 103-12.
- Mancinelli R, Franchitto A, Glaser S, et al. GABA induces the differentiation of small into large cholangiocytes by activation of Ca(2+)/ CaMK I-dependent adenylyl cyclase 8. *Hepatology* 2013; 58: 251-63.

Onori P, Alvaro D, Floreani AR, et al. Activation of the IGF1 system characterizes cholangiocyte survival during progression of primary biliary cirrhosis. *J Histochem Cytochem* 2007; 55: 327-34.

Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: a natural glycoprotein involved in iron and inflammatory homeostasis. *Int J Mol Sci* 2017; 18. pii: E1985. doi: 10.3390/ijms18091985.

Sessa R, Di Pietro M, Filardo S, et al. Effect of bovine lactoferrin on *Chlamydia trachomatis* infection and inflammation. *Biochem Cell Biol* 2017; 95: 34-40.

Shi Y, Mantuano E, Inoue G, Campana WM, Gonias SL. Ligand binding to LRP1 transactivates Trk receptors by a Src family kinase-dependent pathway. *Sci Signal* 2009; 2(68):ra18. doi: 10.1126/scisignal.2000188.

Suzuki YA, Lopez V, Lonnerdal B (2005) Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cell Mol Life Sci* 62:2560-2575.

Suzuki YA, Wong H, Ashida KY, Schryvers AB, Lonnerdal B. The N1 domain of human lactoferrin is required for internalization by caco-2 cells and targeting to the nucleus. *Biochemistry* 2008; 47: 10915-20.

Taguchi K, Yamasaki K, Seo H, Otagiri M. Potential use of biological proteins for liver failure therapy. *Pharmaceutics* 2015; 7: 255-74.

Ward PP, Paz E, Conneely OM. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2540-8.

Wei M, Guo X, Tu L, et al. Lactoferrin-modified PEGylated liposomes loaded with doxorubicin for targeting delivery to hepatocellular carcinoma. *Int J Nanomed* 2015; 10: 5123-37.

Wrackmeyer U, Hansen GH, Seya T, Danielsen EM. Intelectin: a novel lipid raft-associated protein in the enterocyte brush border. *Biochemistry* 2006; 45: 9188-97.

Zhang Y, Lima CF, Rodrigues LR. Anticancer effects of lactoferrin: underlying mechanisms and future trends in cancer therapy. *Nutr Rev* 2014; 72: 763-73.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 10 luglio 2017

Autore: Dott.ssa Francesca Olivero

Relatore: Prof. Eugenio Gaudio

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia "F" - International Medical School A.A. 2016/2017

Facoltà di Farmacia e Medicina - Università degli Studi di Roma "Sapienza".

Per la corrispondenza: francesca\_ol@hotmail.it

# **Tesi di Laurea: Predictors of gait improvement in patients with Parkinson's disease after rehabilitation. (Sintesi)**

**Autore: G. Caramanico**

**Relatore: M. Serrao**

## **Introduction**

Patients with Parkinson's disease show a gait disturbance which is considered as one of the most disabling aspect of the disease that strongly impacts on patients' autonomy and quality of life. The mechanism underlying gait impairment is multi-factorial, reflects the global motor impairment of patients with PD and is mainly related to a neurotransmitter deficiency inducing bradykinesia, rigidity, abnormal trunk control and postural instability. For this reason, and considering the impact of social and economic costs, one of the main foci of intervention in patients with PD should be treating gait abnormalities. This need is further reinforced by the knowledge that gait outcomes are correlated with longevity, cognitive decline and adverse events.

Besides the shorten-step gait clinical description of the gait disorder in PD, in the last years, studies using modern 3D motion analysis systems have further detailed the gait pattern in PD disclosing abnormalities in cadence, stance duration, swing duration, double support duration, leg length, step length, velocity, hip, knee and ankle ROMs. Such abnormal gait parameters seem to correlate with the clinical outcomes of UPDRS score, H-Y stage and milliequivalents of levodopa taken. Importantly, gait parameters can either normalize or improve after several rehabilitative treatment strategies including physiotherapy, assistive equipment, sensory cueing, treadmill training, physical activity, home base exercises. However, none of the previous studies specifically investigated which biomechanical factor can be modified after rehabilitation and which clinical characteristic can predict the rehabilitation-induced gait improvement. This would be extremely important to typifying, grouping and selecting patients, optimizing the rehabilitative strategies and cost management.

The aims of the present study were to evaluate in a sample of patients with PD: i) which gait parameters can be modified after a short-term rehabilitation program; ii) which, if any, clinical variable can predict the improvement of the gait function after rehabilitation. At this aim we quantitatively evaluated the gait performance of PD patients by means of a 3-D motion analysis system.

## **Materials and methods**

### ***Study population***

Fifty out of 67 patients with idiopathic PD assessed for eligibility were recruited at Rehabilitation Unit of Department of Medical and Surgical Sciences and Biotechnologies, University of Rome, Sapienza, and at Rehabilitation Unit of Policlinico Italia Centre, Rome,

Italy. Patients were admitted for outpatient rehabilitation between May 2014 and April 2017. The inclusion criteria were a diagnosis of idiopathic PD according to UK bank criteria (Hughes et al., 1984) and Hoehn and Yahr stages 1 to 3. All patients were in a stable drug program and had adapted to their current medications for at least 2 weeks. Exclusion criteria were: cognitive deficits (defined as scores of <26 on the Mini-Mental State Examination [MMSE]), moderate or severe depression (defined as scores of >17 on the Beck Depression Inventory [BDI]), and orthopedic and other gait-influencing diseases such as arthritis or total hip joint replacement.

All participants could walk independently without walking devices.

All patients were taking oral administrations of levodopa (18 patients), dopamine agonists (5 patients), or both (13 patients) and were recorded in on phase. Patients' clinical and anthropometric characteristics are shown in Table 1.

Severity of parkinsonism was evaluated using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-II and III) and the Hoehn and Yahr staging system.

The study complied with the Helsinki Declaration and received local ethics committee approval Prior to taking part in the study, all the participants gave a written consent after a fully explanation of the experimental procedure.

**Table 1 Summary of patients' characteristics.** Patients' anthropometric and clinical characteristics.

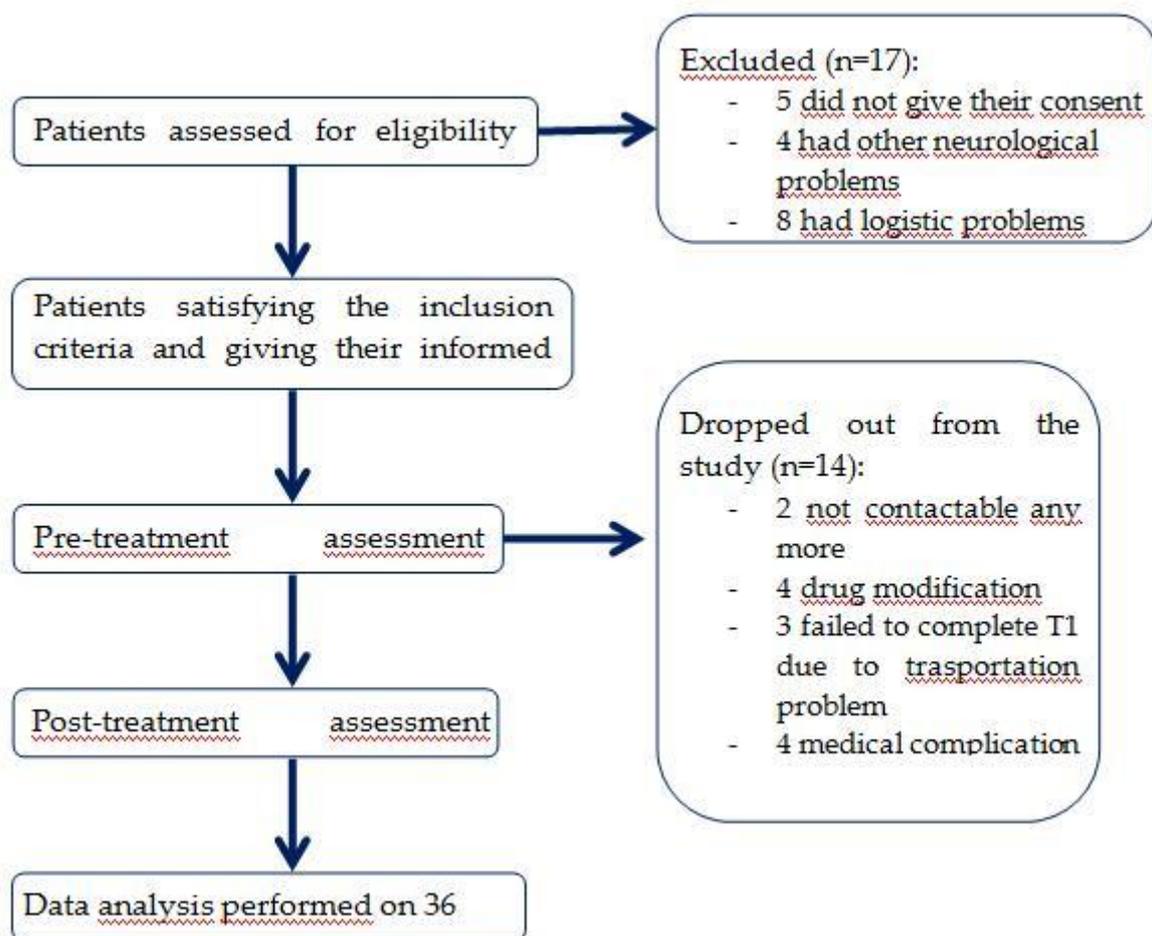
	<b>Parkinson's Disease (36)</b>
Age, mean ± SD, years	68.8±9.8
Gender, F/M	16/20
Weight, mean ± SD, kg	70.11±11.98
Height, mean ± SD, m	1.64±0.07
Disease duration, mean ± SD, years	6.75±4.84
Total LED, mean ± SD, mg	571.91±317.20
UPDRS II score baseline, mean ± SD	12.61±7.19
UPDRS II score 10-week, mean ± SD	13.48±6.92
UPDRS III score baseline, mean ± SD	15.78±7.32
UPDRS III score follow-up, mean ± SD	13.74±6.51
UPDRS II+III score baseline, mean ± SD	26.64±14.42
UPDRS II+III score follow-up, mean ± SD	24.94±12.30

### **Study design**

This is a bi-centric, observational, before-after rehabilitation study with blind observer (see figure 1 for flow-chart).

Both clinical (neurological visit and scale administration) and instrumental (gait analysis) evaluations were carried out 2 times: at baseline before rehabilitative treatment and at 10- week after rehabilitative treatment (final evaluation) (Figure 1). Medication was kept constant throughout the trial, and all interventions were performed at the same time of day for each patient during ON phase. Participants were asked to maintain their pre-enrollment activity level and current medication dosage when not in the laboratory.

Assessors, for both clinical and instrumental evaluations, were blinded to the time of the assessment.



### **Rehabilitation program**

In this setting all patients received a rehabilitation program planned according to the European Physiotherapy guideline for Parkinson's disease and focus on:

- endurance, strength, flexibility and balance with functional practice for all H/Y stage
- endurance also for H/Y stage 1,
- motor learning principles and cue functional for H/Y stage 2-3
- external cues and self-instruction strategies and attention H/Y for stage 2-3

The rehabilitative program comprised 60-minute sessions a day (3d/wk).

Participants within the program were encouraged to progress, based on stated progression criteria to ensure adequate level of challenge across all sessions for all participants, the exercise program was conducted in the clinical setting only - without supplemental practice of the exercises at home.

### **Instrumental recordings**

Gait analysis was performed using an optoelectronic motion analysis system (SMART-DX 500 System, BTS, Milan, Italy). It consisted of eight infrared cameras (a sample frequency of 300 Hz) used to detect the movement of 22 passive spherical markers covered with an aluminum powder reflective material (15 mm in diameter) placed

over prominent bony landmarks, in accordance with a validated biomechanical model. A calibration procedure was executed before the first data capture was performed. Spatial accuracy was 0.2 mm in the x, y, and z dimensions. A global reference system was adopted in accordance with the International Society of Biomechanics. Before formal measurement were taken, anthropometric measurements were obtained for each subject according to Winter's method.

### ***Experimental procedure***

Patients were asked to walk barefoot at a comfortable, self-selected speed along a walkway approximately 12 m in length while looking forward. Controls were requested to walk both at their preferred speed and at a lower speed.

Owing to the interest of this study in natural locomotion, only general, qualitative instructions were provided. Before the recording session, subjects practiced for a few minutes to familiarize themselves with the procedure. At least six trials were recorded for each patient and session. To avoid muscle fatigue, each trial was separated by a one-minute rest period.

### **Data analysis**

Three-dimensional (3-D) marker trajectories were recorded using a frame-by-frame acquisition system (SMART Capture - BTS, Milan, Italy) and labeled using a frame-by-frame tracking system (SMART Tracker - BTS, Milan, Italy). Marker position data were interpolated and low-pass filtered using a zero-lag fourth-order Butterworth filter (6 Hz), and analyzed using 3-D reconstruction software (SMART Analyzer, BTS, Milan, Italy) and MATLAB software (MATLAB 7.4.0, MathWorks, Natick, MA, USA).

For each patient, we rejected the first walking trial and considered the subsequent 5 trials. To ensure that the gait parameters were captured during steady state walking, the first and last 2 steps of each trial, which correspond to the acceleration and deceleration phases, respectively, were excluded from the analysis. Hence, we considered for the analysis only the central two steps of the affected and unaffected side for each trial, corresponding to approximately 20 steps (on average) for each subject at each session.

Assuming that speed was slower in patients, in order to avoid the potential velocity bias, the gait speed was matched between groups as follows: for each control group subject, we considered only those trials in which the gait speed value fell within the range identified by the patients' mean gait speed  $\pm$  SD for both baseline and 10-week evaluations.

#### ***Time-distance parameters***

The following time parameters were calculated for each subject and session: stance duration (time interval between two consecutive foot strikes of the same lower limb) expressed as a percentage of the stride duration. The following spatial parameters were computed for all the enrolled subjects at each session: step length (m) and step width (m). Furthermore, walking speed (km/h) and cadence (number of steps/min) were calculated for each subject and session.

#### ***Kinematic parameters***

Kinematic assessment was performed based on the range of motion (RoM), i.e., the difference between the maximum and minimum angles of the hip and trunk. The flexion-extension RoM of the affected and unaffected hips and that of the trunk were computed in the sagittal plane; the trunk RoM was also calculated in the frontal and transvers planes. The spatial and temporal symmetry assessment was executed through the following asymmetry indexes:

$$\text{spatial asymmetry} = 1 - \frac{\min(\text{AstepLength}, \text{NAstepLength})}{\max(\text{AstepLength}, \text{NAstepLength})}$$

$$\text{temporal asymmetry} = 1 - \frac{\min(\text{Astance}, \text{NAstance})}{\max(\text{Astance}, \text{NAstance})}$$

## Statistical analysis

A priori power analysis using the G\*Power computer program indicated that a total sample of 32 participants would be needed to detect large effects ( $d=0.8$ ) with 80% power using a paired t test between means with  $\alpha=0.05$ .

The improvement in the gait variables and UPDRS scores at 10-week evaluation were expressed as delta value according to the following formula:

$$\Delta = 100 * \frac{\text{value at 10 week} - \text{value at baseline}}{\text{value at baseline}}$$

According to this formula, for each gait parameter, patients were considered as improved if the  $\Delta$  values were closer to the control ones, either positive or negative, otherwise were considered as unchanged or worsened.

The Shapiro-Wilk test for normal distribution was preliminarily executed. Student T test or Mann-Whitney were used to compare gait parameters between patients and controls. Paired t-test or Wilcoxon test was used to detect any significant differences in the clinical and gait parameters between baseline and 10-week evaluation. Cohen's d was employed as a measure of size effect, with small ( $d=0.2$ ), medium ( $d=0.5$ ) and large ( $d=0.8$ ) effects. Side-dependent gait measures (e.g. step length, hip joint ROM, etc.) were separately analyzed and compared according to the affected or more affected side (A) and not affected or less affected side (NA).

Chi-square test was used for categorical variables to compare the number of patients improved and the number of patients either unchanged or worsened.

Pearson or Spearman bivariate correlation tests were used to evaluate the association between clinical and gait variables.

Multiple linear regression analysis with backward selection was performed to evaluate the predictive value of each variables at baseline on the gait variables improvements at final evaluation. Significance was set at  $p < 0.05$  for 2-sided tests, and all analyses were performed using SPSS 20.0 (IBM).

## Results

Of the 50 recruited patients, 14 patients were not included in the study, as they could not be contacted any more (2), undergone drug modification (4), failed to complete T1 due to transportation problems (3), had medical complications (4) or did refuse to continue the rehabilitation program (1).

A total of 36 patients (72%) (16 F, 20 M, mean age  $68.8 \pm 9.8$  yrs, range age 42-80 yrs) completed the 10-week evaluation (Figure 1, Table 1).

### Clinical findings

No significant differences were found between patients and controls in terms of age, gender, height and weight (all,  $p > 0.05$ ).

No patients changed neither the pharmacological treatment nor the H-Y stage at the 10-week evaluation compared to the baseline evaluation. We found a significant decrease in the UPDRS-III score at 10-week ( $t = 3.701$ ,  $p < 0.001$ ) (Table 1). In particular, the UPDRS-III score decreased by 2.04 points at 10-week evaluation. No significant differences were found in UPDRS-II and UDPRS II+III scores between baseline and 10-week evaluation ( $p > 0.05$ ).

### Gait analysis findings

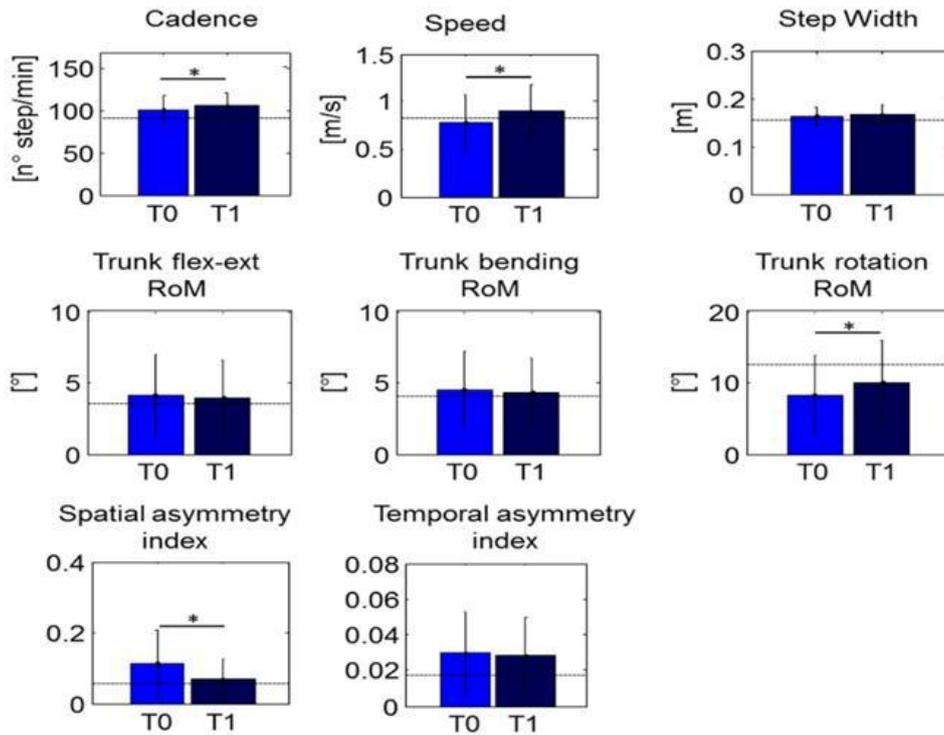
#### Patients vs controls

At baseline evaluation, almost all gait parameters, but step width, trunk flexion-extension and bending ROMs, were significantly different compared to those of controls; all with large ( $d = 0.8$ ) size effects (Table 2-2.1). In detail, patients with PD showed lower values of gait speed than controls (0.77 m/s vs 0.99 m/s,  $p < 0.05$ ) and, at matched speed, lower values of step length in both sides, cadence, hip joint ROM, trunk rotation ROM, and higher values of stance and temporal asymmetry index than controls.

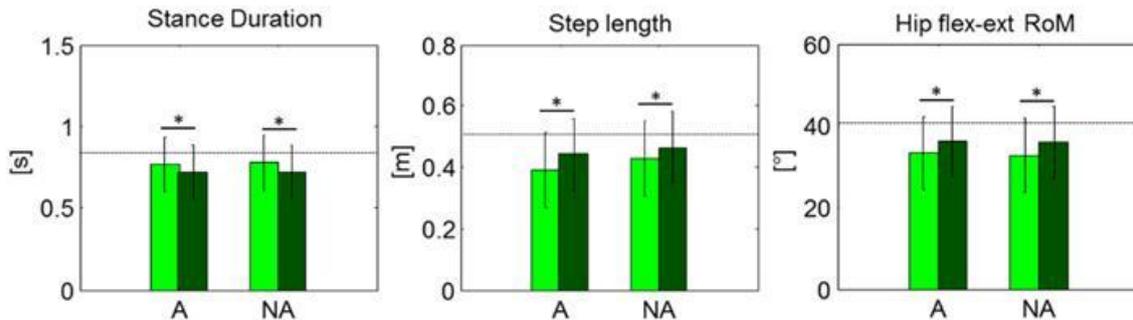
#### Ten-week evaluation vs baseline

Changes in gait variables between baseline and 10-week evaluations are reported in Figures 2. Significant lower values of stance duration, on both affected ( $z = -2.713$ ,  $p = 0.007$ ), and unaffected sides ( $z = -2.440$ ,  $p = 0.015$ ) and spatial asymmetry index ( $z = -2.325$ ,  $p = 0.020$ ) were found at 10-week evaluation than at the baseline. Moreover, higher values of cadence ( $t = 2.180$ ,  $p = 0.036$ ), speed ( $t = -3.089$ ,  $p < 0.001$ ), hip joint ROM, in both affected ( $t = -2.848$ ,  $p = 0.007$ ) and unaffected ( $t = -3.020$ ,  $p = 0.005$ ) sides, trunk rotation ROM ( $z = -2.985$ ,  $p = 0.003$ ), and step length, in both affected ( $t = -3.309$ ,  $p = 0.002$ ) and unaffected ( $t = -2.271$ ,  $p = 0.029$ ) sides, were found at 10-week evaluation compared to baseline.

At Chi-square test, for each gait parameter, we found a significant higher number of patients who improved (all  $> 64\%$ ) compared to those who did not (Table 3).



**Figure 2.** This figure shows the independent-side time-distance parameters, trunk kinematic and asymmetry indexes at baseline and at 10-weeks follow-up. Bar heights represent the mean and the error bars the standard deviation of each variable. The asterisks denote statistical significant differences. Note: flex-ext=flexion-extension; RoM= Range of Motion; T0=baseline; T1= 10-weeks follow-up.



**Figure 3.** This figure illustrates the side-dependent time-distance parameters and hip joint kinematic at baseline and at 10-weeks follow-up. Bar heights represent the mean and the error bars the standard deviation of each variable. The asterisks denote statistical significant differences. Note: A= most affected/affected side; flex-ext=flexion-extension; NA= less affected/unaffected side; RoM= Range of Motion.

**Table 3.** Chi-square statistical analysis results.

Parameter	N° improved patients	N° not improved patients	Chi-square
Speed (m/s)	26	10	$\chi^2(1)=7.111, p=0.008$
Cadence (n° step/min)	26	10	$\chi^2(1)=7.111, p=0.008$
Spatial asymmetry	23	13	$\chi^2(1)=2.778, p=0.096$
Trunk rotation RoM (°)	29	7	$\chi^2(1)=13.444, p<0.001$
A stance (s)	29	7	$\chi^2(1)=13.444, p<0.001$
NA stance (s)	28	8	$\chi^2(1)=11.111, p=0.001$
A step length (m)	29	7	$\chi^2(1)=13.444, p<0.001$
NA step length (m)	26	10	$\chi^2(1)=7.111, p=0.008$
A hip RoM (°)	28	8	$\chi^2(1)=11.111, p=0.001$
NA hip RoM (°)	24	12	$\chi^2(1)=4.000, p=0.046$

**Note:** A=most affected/affected side; NA= less affected/unaffected side; RoM= Range of Motion.

### Correlation findings

Significant correlations were found between each gait variable delta value and its baseline values (all,  $p<0.001$ ). No significant correlations were found between the delta values of the gait variables and clinical parameters (all,  $p>0.05$ )

### Multiple regression findings

The results relative to the multiple linear regression models. In detail, UPDRS-III, gender, disease duration, total LED and its baseline value predicted the step length in the affected side, while the same variables, but the total LED, predicted the step length in the not affected side. H-Y stage, gender and its baseline value predicted gait speed. Gender and its baseline value predicted cadence. Age and gender predicted asymmetry spatial index. Total LED and its baseline value predicted hip joint ROM-A. Total LED, H-Y stage, height and its baseline value predicted trunk rotation ROM.

## Discussion

This study was aimed at individuating which gait parameters, if any, could improve after rehabilitation and whether there are clinical factors that can predict the rehabilitation-induced gait function improvement.

The main findings can be summarize as follows: i) almost all gait parameters improve after 10-week rehabilitation program; ii) the gait parameters improvement can be predicted by a set of clinical variables including UPDR-III score, gender, height, disease duration, total LED, H-Y stage.

Compared to the controls, at baseline evaluation, we found a significant reduced gait speed (0.77 m/s vs 0.99 m/s). Since most of the gait parameters are speed-dependent, in this study we have matched the gait speed for both the evaluations. This procedure further improves our understanding about which are the most relevant impaired gait parameters and which are the most susceptible to the changes induced by the

physiotherapy without the gait speed as confounding bias. At matched speed, almost all the gait parameters, but step width and trunk flexion-extension and bending ROMs, were significantly different from those of the control group (Table 2-2.1). Although, many of the previous studies did not match for the gait speed, our findings are in line with previous reports and confirm that patients with both early and advanced PD show a relevant gait impairment compared to the healthy subjects.

After 10-week rehabilitation program we found an improvement of all those gait parameters that were impaired at baseline, with the exception of the temporal asymmetry index (Figures 2-2.1,3). This finding indicates that the gait parameters, that are impaired at the baseline, are susceptible to be improved by the rehabilitation. Such improvement involved a high rate of patients (>64% for each gait parameter) and, interestingly, led to a complete normalization of some of them, e.g. spatial asymmetry index and trunk rotation ROM (Table 2-2.1). These findings can help us to better focus the rehabilitation strategies on some aspects of the gait function.

As regard the multiple regression analysis findings, we found that the delta values of the gait parameters showed a causal association with their baseline values combined with a set of clinical parameters including UPDRS-III, H-Y, gender, disease duration, height, total LED. Interestingly, we did not find bivariate correlation between the clinical and gait variables, indicating that not a single but a set of clinical variables can predict the gait function improvement.

In detail, taken altogether the results from the multiple regression analysis, suggest that male PD patients, in early stage, with mild disease's severity, short disease duration and higher LED values are more susceptible to improve their gait parameters after a short-term (10 weeks) rehabilitation program. Another interesting result is that the trunk rotation ROM, which normalizes after rehabilitation, is predicted by the patients' height and total LED. Thus, the lower the patient, the higher the trunk ROM improvement after physiotherapy.

All these findings could allow us to increase our ability of grouping patients according to their clinical characteristics with the common aim of better focus the rehabilitative programs for those groups of patients who are more prone to improve after rehabilitation. At the same time we must better target our efforts in finding new rehabilitative strategies for those patients who are less susceptible to improve after rehabilitation.

For instance, other than for the disease staging, the rehabilitative treatment should be differentiated according to the disease severity, disease duration, age, height and gender. Particular attention should be paid in the rehabilitation of the trunk trying to differentiate the rehabilitative strategies in taller compared to shorter in height patients. Also the pharmacological treatment could be modified according to the potential improvement expected after rehabilitation.

Further multi-center studies in a large sample of patients with PD are needed to better associate the motor improvement induced by the rehabilitation to the specific rehabilitative techniques.

## Conclusion

In conclusion, our data may be useful to better focus rehabilitative treatment, mainly by grouping patients and personalize the rehabilitation according to the functional status. Interestingly, the H-Y stage was not the only predictor in term of gait function improvement. This is noteworthy, because the current rehabilitation guidelines are mainly planned according to the H-Y staging system.

## REFERENCES

Meunier S, Pol S, Houeto JL, Vidailhet M. Abnormal reciprocal inhibition between antagonist muscles in Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 2000; 123: 1017-26.

Pau M, Corona F, Pili R, et al. Effects of physical rehabilitation integrated with rhythmic auditory stimulation on spatio-temporal and kinematic parameters of gait in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2016;7: 126. doi: 10.3389/fneur.2016.00126. eCollection 2016.

Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, et al. Gait analysis and clinical correlations in early Parkinson's disease. *Funct Neurol* 2017; 32: 28-34.

Keus SHJ, PT, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR. Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Movement Disorders* 2009; 24: 1-14.

Viergge P, Stolze H, Klein C, Heberlein I. Gait quantitation in Parkinson's disease- locomotor disability and correlation to clinical rating scales. *J Neural Transm* 1997; 104: 237-48.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 31 luglio 2017

Autore: Dott. Guido Caramanico

Relatore: Prof. Mariano Serrao

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Facoltà di Farmacia e Medicina - Università degli Studi di Roma "Sapienza".

Per la corrispondenza: g.caramanico@gmail.com

# **Tesi di Laurea: Alterazione del Pathway IRF-1/CXCL10 nei linfociti B periferici dei pazienti affetti da Sclerosi Multipla. (Sintesi)**

**Autore: N. D. Loizzo**

**Relatore: M. Salvetti**

## **Introduzione**

Fin dal 1868, anno in cui la *Sclerosi Multipla* (SM) venne riconosciuta dal medico neurologo francese *Jean-Martin Charcot* come un'entità nosologica a sé stante<sup>1</sup>, questa patologia ha suscitato un grande interesse medico e scientifico rivolto alla definizione degli aspetti biologici che sottendono alla sua patogenesi con la prospettiva di migliorare la qualità e l'aspettativa di vita di questi pazienti. Le scoperte che si sono susseguite hanno quindi definito il carattere autoimmune di questa malattia e hanno evidenziato una complessa interazione tra le cellule del sistema immunitario.

Nella letteratura medica si ritrovano numerosi studi finalizzati alla definizione del ruolo dei linfociti T, in particolare dei linfociti T CD4<sup>+</sup>, e delle cellule del sistema monocito-macrofagico residenti nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) nelle reazioni autoimmuni che portano al danno delle strutture del sistema nervoso. Per molto tempo, invece, il ruolo dei linfociti B non ha destato pari interesse nonostante fossero numerose le evidenze di un coinvolgimento di queste cellule nella patogenesi della malattia. Tuttavia, circa 10 anni fa, la scoperta di follicoli ectopici di linfociti B nelle meningi dei pazienti affetti da *Sclerosi Multipla secondariamente progressiva* ha nettamente modificato questa tendenza<sup>2</sup>. Sulla base delle evidenze attuali non c'è più dubbio che le cellule B siano rilevanti nell'eziopatogenesi della SM ma i meccanismi cellulari e biologici che sottendono alla reazione autoimmune di queste cellule risulta ancora indefinito.

Lo studio di questa Tesi di Laurea è nato dunque sul filone di questa ricerca scientifica con l'obiettivo di dare un contributo al raggiungimento di una piena visione dei meccanismi molecolari che sottendono la patogenesi.

## **Analisi e risultati**

Guidato dal prof. Marco Salvetti e dal suo gruppo di ricerca, da tempo impegnati nello studio di migliori strategie terapeutiche attraverso la definizione dei meccanismi patogenetici della malattia, ho ricercato eventuali alterazioni del profilo d'espressione genica dei linfociti B isolati dal sangue periferico di pazienti affetti da SM con decorso clinico remittente-ricidivante attraverso l'analisi dell'intero trascrittoma di queste cellule.

L'analisi ha interessato 10 pazienti (8 femmine e 2 maschi di età media di 38 anni e affetti da SM Remittente-ricidivante mediamente da 4 anni) e, al fine di eseguire un confronto dei livelli di espressione genica, anche 10 donatori sani (9 femmine e 1 maschio).

Questa è stata eseguita dapprima per le molecole di mRNA codificanti utilizzando due piattaforme Microarray per valutare non solo i livelli d'espressione degli mRNA a livello del gene ma anche a livello dei singoli esoni.

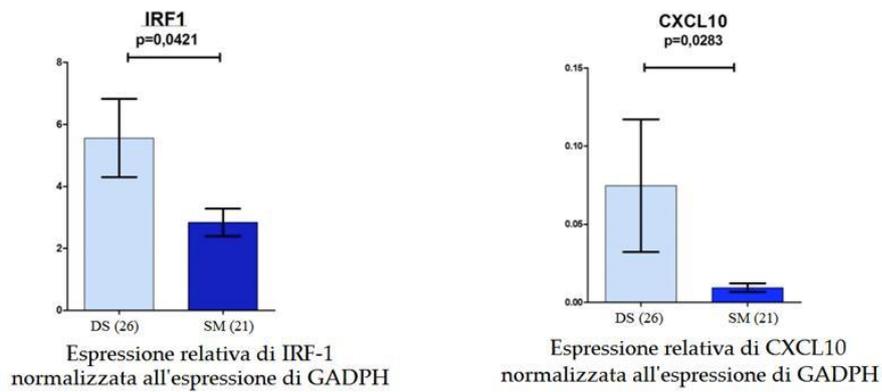
L'analisi degli mRNA a livello dei singoli esoni, considerando un *fold change* > |1.5| e un *p-value* < 0.05, non ha mostrato differenze significative negli eventi di splicing alternativo nel confronto tra i pazienti e donatori sani. Al contrario l'analisi degli mRNA a livello genico, considerando parametri statistici stringenti, ovvero un *fold change* > 1.5 e un *p-value* < 0.02, ha mostrato l'alterazione dell'espressione genica di 6 geni, come indicato nella Tabella 1.

Gene	Nome	Posizione	SMDS
IRF-1	Interferon <u>Regulatory Factor 1</u>	5q23-q31	-
PPAPDC1B	Phosphatidic Acid Phosphatase Type 2 Domain Containing 1B	8p12	+
CXCL10	Chemokine (C-X-C motif) ligand 10	4q21	-
SLC7A1	Solute Carrier Family 7, member 1	13q12-q14	-
SLC38A11	Solute Carrier Family 38, member 11	2q24.3	+
TAS2R19	Taste <u>Receptor, type 2, member 19</u>	12p13.2	-

**Tab. 1. GENI RISULTATI DISREGOLATI CONSIDERANDO UN FOLD CHANGE  $\geq$  |1.5| E UN P-VALUE < 0.02.**

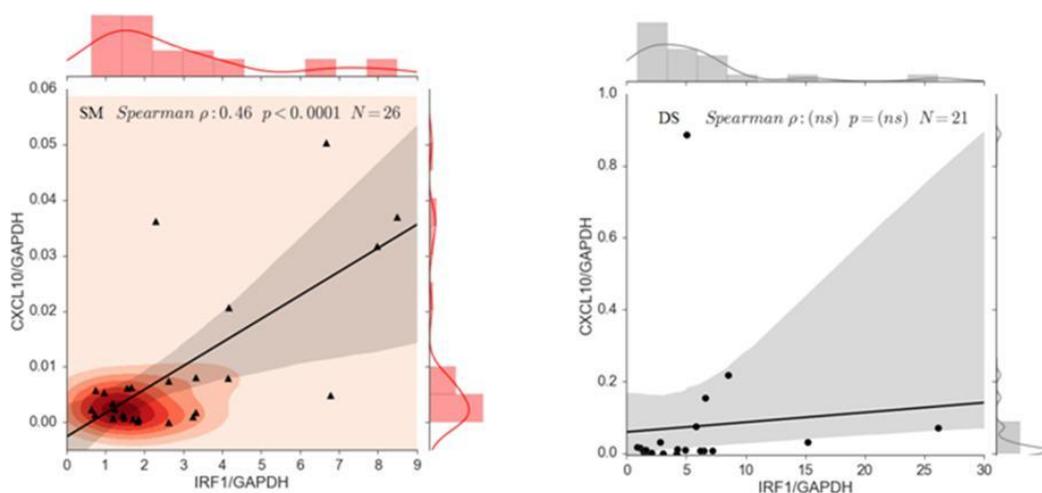
Dall'analisi dei risultati, i geni che hanno destato maggiore interesse sono stati i geni IRF-1 e CXCL10 in quanto era già noto dalla letteratura che IRF-1 fosse un fattore di trascrizione implicato nella regolazione dell'espressione del gene CXCL10 nonché per il fatto che il coinvolgimento di questo pathway genico nella patogenesi della malattia era già stato dimostrato in due studi precedenti.

Al fine di validare i risultati del Microarray è stata successivamente realizzata l'analisi *RT-PCR* dei linfociti B periferici isolati da un totale di 26 pazienti (22 femmine e 4 maschi, di età media di 36 aa con caratteristiche cliniche paragonabili a quelle del gruppo sottoposto ad analisi Microarray) e di 21 donatori sani (18 femmine e 3 maschi, di età media di 34 aa); i risultati hanno confermato la down regolazione dei trascritti di entrambi i geni nei pazienti rispetto ai donatori (Figura 1).



**Fig. 1. BOX-PLOT DEI RISULTATI DELL'ANALISI RT-PCR DELLA TRASCRIZIONE DEI GENI IRF-1 E CXCL10 NEI LINFOCITI B PERIFERICI DEI PAZIENTI (SM) E DEI DONATORI SANI (DS)**

Un'altra scoperta significativa della nostra analisi Microarray è stato il riscontro di una discreta correlazione lineare positiva della ridotta espressione di IRF-1 e CXCL10 nei pazienti con SM ma non nei donatori (Figura 2).



**Fig. 2. CORRELAZIONE NON PARAMETRICA  $\rho$  DI SPEARMAN DEI LIVELLI DI ESPRESSIONE DI IRF-1 E CXCL10 NEI PAZIENTI (SM) E NEI DONATORI SANI (DS)**

Questo risultato ci ha fatto ipotizzare l'esistenza di una relazione tra gli alterati livelli di espressione dei due geni suggerendo la presenza di un fattore di regolazione a monte per questi geni.

Al fine di identificare questo fattore con effetto modulatore negativo, abbiamo eseguito nel primo gruppo di pazienti (10 pazienti e 10 donatori sani) l'analisi del trascrittoma anche per gli RNA non codificanti includendo le molecole di *microRNA*; queste sono molecole di RNA a singolo filamento, presenti comunemente nel trascrittoma delle cellule dove svolgono un ruolo importante nel silenziamento genico post-trascrizionale mediante l'accoppiamento di sequenze oligonucleotidiche con regioni complementari delle molecole di mRNA.

Il risultato del Microarray per gli RNA non codificanti ha dimostrato l'alterazione del profilo di espressione di numerosi microRNA, sia nel senso di una up-regolazione che di una down-regolazione, nel confronto tra i pazienti e i donatori (Tabella 2).

	RNA non codificante	p value	SM/DS
Umani	hsa-miR-937_st	0,000042	+
	hsa-miR-135a_st	0,000238	+
	hsa-miR-1224-5p_st	0,004775	-
	hsa-miR-1262_st	0,006546	-
	hsa-miR-302a-star_st	0,006620	+
	hsa-miR-520g_st	0,008211	-
	<b>hsa-miR-424_st</b>	<b>0,008914</b>	+
	hsa-miR-553_st	0,009138	-
	hsa-miR-516b_st	0,013055	+
	hsa-miR-1282_st	0,014719	-
	hsa-miR-376c_st	0,016954	-
	hsa-miR-215_st	0,017021	+
Virali	ebv-miR-BART9-star_st	0,019221	+

Tab. 2. microRNA RISULTATI DIFFERENZIALMENTE ESPRESSI NEI PAZIENTI RISPETTO AI CONTROLLI (SM/DS)

Attraverso un'analisi integrata tra l'alterazione del profilo di espressione genico e quello dei micro RNA, è emerso che le molecole di mRNA dei geni IRF-1 e CXCL10 presentavano sequenze nucleotidiche complementari per *hsa-miR-424* (Figura 3), che era risultato essere uno dei miRNA iperespressi all'analisi Microarray (Tabella 2).

La differenza di espressione di hsa-miR-424 è stata poi confermata mediante RT-PCR in campioni di RNA estratti dai linfo B di 13 (dei 21 totali) donatori sani e di 14 (dei 26 totali) pazienti (Figura 4).



Fig. 3. SCHEMA DELLA SEQUENZE COMPLEMENTARI DI hsa-miR-424 per IRF-1 e CXCL10

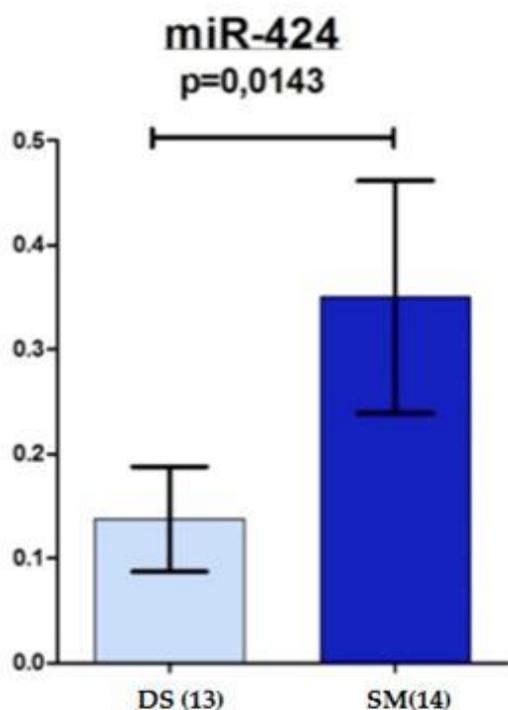


Fig. 4. BOX PLOT RELATIVO AI RISULTATI DELL'ANALISI RT-PCR DELL'ESPRESSIONE DI HSA-MIR-424 NEI LINFOCITI B CD19+ ISOLATI DAL SANGUE PERIFERICO DI 13 DONATORI SANI (DS) E 14 PAZIENTI (SM)

Infine, per verificare che *hsa-miR-424* fosse effettivamente in grado di regolare l'espressione dell'mRNA codificante per IRF-1 e della sua proteina, abbiamo eseguito uno studio in vitro su colture cellulari di *Namalwa* che sono state trasfettate con miRNA mimics per questa molecole e miRNA mimic di controllo. Sono stati quindi analizzati, a distanza di 24 ore dalla trasfezione, i livelli di espressione proteica di IRF-1 mediante immunoblotting nei due gruppi di cellule e i risultati hanno confermato la supposta ipotesi: *hsa-miR-424* è in grado di ridurre in modo statisticamente significativo l'espressione della proteina IRF-1 nelle cellule in cui risulta iperespresso (Figura 5).

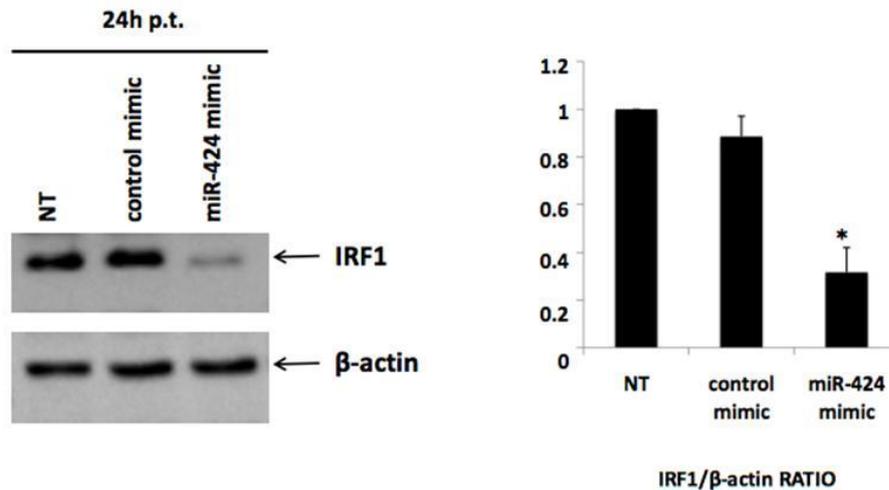


Fig. 5. VALIDAZIONE FUNZIONALE DELL'AZIONE DI hsa-miR-424 SULLA SINTESI DI IRF-1

## Discussione

Questo studio, attraverso una rigorosa analisi del trascrittoma e le successive analisi di validazione, ha portato alla scoperta dell'*alterazione del pathway IRF-1/CXCL10* tramite una ridotta espressione nei linfociti B periferici dei pazienti affetti da SM-RR rispetto ai soggetti sani.

Inoltre, è significativa la scoperta della iperespressione di *hsa-miR-424* e il fatto che i nostri studi di validazione abbiano definito per questa molecola una funzione modulatrice negativa sull'espressione di IRF-1.

Queste scoperte suggeriscono un anomalo stato di sopravvivenza dei linfociti B quale uno degli aspetti caratterizzanti il loro ruolo patogenetico nella SM. Infatti, per il gene IRF-1 è noto da tempo l'effetto anti-proliferativo e pro-apoptotico sulla linea cellulare B, mimando di fatto l'effetto dei gammaherpesvirus quando infettano queste cellule<sup>3,4</sup>.

Un anomalo stato di sopravvivenza dei linfociti B nei pazienti con SM potrebbe inoltre essere favorito dalla down-regolazione del gene CXCL10. Quest'ultima può essere considerata il risultato di un effetto sinergico dell'iperespressione di hsa-miR-424 e della down-regolazione della proteina IRF-1.

Abbiamo dimostrato infatti che hsa-miR-424 e l'mRNA codificante per CXCL10 presentano sequenze oligonucleotidiche complementari (Figura 3), per cui è ipotizzabile, in quanto non è stata da noi dimostrata, una inibizione post-trascrizionale dell'espressione di questa molecole con modalità simili a quanto abbiamo dimostrato per IRF-1.

La ridotta espressione della proteina IRF-1 induce invece una down-regolazione di CXCL10 essendo noto per questa proteina il ruolo di cofattore positivo per l'espressione di

CXCL10 mediante il legame con una regione del promotore ad alta affinità per la stessa proteina<sup>5</sup>.

La modalità con cui la down-regolazione di CXCL10 favorisca la sopravvivenza dei linfociti B è complessa. È stato dimostrato che alcuni geni espressi dall'EBV, durante la fase di latenza dell'infezione, siano in grado di deprimere pathways genici destinati alla sintesi delle chemochine al fine di favorire la persistenza del virus nelle cellule ospiti.

In particolare, uno studio ha dimostrato che l'infezione da EBV altera il pathway molecolare CXCR3/CXCL10 mediante l'espressione dell'antigene nucleare EBNA 3C. CXCR3 è il recettore per CXCL10 che, quando espresso sulla superficie delle cellule del sistema immunitario, ne permette la migrazione verso i linfociti B che secernono CXCL10 inducendoli in apoptosi: ne consegue quindi che la ridotta espressione di CXCR3 favorisca la sopravvivenza dei linfociti B infettati, riducendone il turnover<sup>6</sup>.

Inoltre, la down-regolazione di CXCL10 in queste cellule potrebbe essere significativa nel facilitare il processo infiammatorio a livello del SNC.

Uno studio precedente, infatti, ha dimostrato che, nel modello animale di SM, il gene CXCL10 non sia tanto coinvolto nel passaggio dei linfociti T a livello del SNC ma piuttosto a livello periferico, aumentando la soglia di suscettibilità della malattia<sup>7</sup> suggerendo indirettamente che una sua down-regolazione faciliti l'anneuroinfiammazione.

Quindi, considerando i nostri risultati e quelli degli studi precedenti, sembra emergere per il pathway IRF-1/CXCL10 un ruolo nella patogenesi della malattia più ampio; infatti, mentre gli studi precedenti avevano dimostrato il coinvolgimento di questi geni nel processo infiammatorio che si svolge a livello del SNC<sup>8, 9</sup>, le scoperte di questo studio suggeriscono un effetto regolatorio sulle cellule immunitarie periferiche e, in particolare, sui linfociti B.

L'analisi dei microRNA non codificanti di origine microbica ha dimostrato un'aumentata espressione del microRNA ebv-miR-BART9 nei pazienti affetti da SM rispetto ai donatori sani (Tabella 2); questa alterazione è suggestiva di un effetto sinergico, da parte di questo microRNA di natura virale, sulla anomala capacità anti-apoptotica e proliferativa dei linfociti B. È noto infatti che ebv-miR-BART9 incrementi l'espressione della proteina latente di membrana – 1 (LMP-1), una delle proteine di membrana del virus EBV, caratterizzata da attività oncogeno-simile sui linfociti<sup>B10</sup> ma questa è un'ipotesi che dovrà essere confermata.

Questo studio suggerisce anche altri spunti per la futura ricerca scientifica. Saranno necessarie infatti studi ulteriori per conciliare le nostre scoperte, relative all'iperespressione di ebv-miR-BART9, con uno studio precedente che ha dimostrato, invece, una ridotta espressione di ebv-miR-BART7, ebv-miR-BART19-5pb e ebv-miR-BART-11-5p nei linfociti B dei pazienti affetti da SM<sup>11</sup>.

Allo stesso modo sarà necessario capire il ruolo biologico degli altri miRNA risultati differentemente espressi tra pazienti e controlli sani nei linfociti B (Tabella 2) e per i quali non esistono precedenti evidenze di associazione con la SM<sup>12, 13</sup>.

Inoltre, saranno necessarie indagini per capire la plausibilità biologica dell'alterazione degli altri trascritti cellulari risultati alterati (PPAPDC1B, SLC7A1, SLC38A11, TAS2R19) al fine di delinearne un ruolo nei processi cellulari e molecolari che sottendono al processo autoimmune.

Sarà interessante indagare l'effetto della down-regolazione di SLC7A1 nei linfociti B, essendo stato suggerito per questo gene un coinvolgimento nel processo infiammatorio demielinizzante<sup>14</sup> ed essendo già stata scoperta la sua down-regolazione nei linfociti T dopo il trattamento con IFN- $\beta$ <sup>15</sup>.

In conclusione, la scoperta dell'alterazione di IRF-1/CXCL10 nei linfociti B periferici dei pazienti affetti da SM-RR contribuisce a delineare per queste cellule un ruolo che è ben più complesso rispetto a quanto noto finora.

Queste evidenze rientrano in una serie di scoperte che in passato hanno permesso di identificare alcune molecole in grado di agire in senso positivo o negativo nel loop patogenetico della SM: la possibilità che alcune molecole possano agire da *old witch* o da *pretty girl* suscita grande interesse per la prospettiva di poter agire su queste stesse molecole con l'immunoterapia, come già è stato sperimentato e approvato per altre molecole utilizzate nel trattamento della SM<sup>16, 17</sup>.

Tuttavia, le ultime strategie terapeutiche mirate alla deplezione dei linfociti B hanno dimostrato una grande efficacia ma presentano ancora lacune sul profilo della sicurezza che potrebbero essere superate con una migliore conoscenza dei meccanismi molecolari e, quindi, con l'utilizzo di terapie mirate all'attacco delle sole cellule coinvolte nel processo autoimmune<sup>18, 19</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Charcot JM. Histologie de la sclèrose en plaques. Gazette des hopitaux 1868; 41: 554-5.
2. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathol 2004; 14: 164-74.
3. Camicià R, Bachmann SB, Winkler HC, et al. BAL1/ARTD9 represses the anti-proliferative and pro-apoptotic IFN $\gamma$ -STAT1-IRF1-p53 axis in diffuse large B-cell lymphoma., J Cell Sci 2013; 126: 1969-80.
4. Mboko WP, Olteanu H, Ray A, et al. Tumor suppressor interferon-regulatory factor 1 counteracts the germinal center reaction driven by a cancer-associated gammaherpesvirus. J Virol 2015; 90: 2818-29.
5. Luster AD, Ravetch JV. Genomic characterization of a gamma-interferon-inducible gene (IP-10) and identification of an interferon-inducible hypersensitive site. Mol Cell Biol 1987; 7: 3723-31.
6. McClellan MJ, Khasnis S, Wood CD, et al. Downregulation of integrin receptor-signaling genes by Epstein-Barr virus EBNA 3C via promoter-proximal and-distal binding elements. J Virol 2012; 86: 5165-78.
7. Klein RS, Izikson L, Means T, et al. IFN-inducible protein 10/CXC chemokine ligand 10-

- independent induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2004; 172: 550-9.
8. Sørensen TL, Trebst C, Kivisäkk P, et al. Multiple sclerosis: a study of CXCL10 and CXCR3 co-localization in the inflamed central nervous system. *J Neuroimmunol* 2002; 127: 59-68.
  9. Loda E, Balabanov R. Interferon regulatory factor 1 regulation of oligodendrocyte injury and inflammatory demyelination. *Rev Neurosci* 2012; 23: 145-52.
  10. Ramakrishnan R, Donahue H, Garcia D, et al. Epstein-Barr virus BART9 miRNA modulates LMP1 levels and affects growth rate of nasal NK T cell lymphomas. *PLoS ONE* 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0027271.
  11. Sievers C, Meira M, Hoffmann F, Fontoura P, Kappos L, Lindberg RL. Altered microRNA expression in B lymphocytes in multiple sclerosis: towards a better understanding of treatment effects. *Clin Immunol* 2012; 144: 70-9.
  12. Freiesleben S, Hecker M, Zettl UK, Fuellen G, Taher L. Analysis of microRNA and gene expression profiles in multiple sclerosis: integrating interaction data to uncover regulatory mechanisms. *Sci Rep* 2016; 6: 34512. doi: 10.1038/srep34512.
  13. Huang Q, Xiao B, Ma X, et al. MicroRNAs associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2016; 295-296: 148-61.
  14. Liu JS, Zhao ML, Brosnan CF, Lee SC. Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in multiple sclerosis lesions. *Am J Pathol* 2001; 158: 2057-66.
  15. Koike F, Satoh J, Miyake S, et al. Microarray analysis identifies interferon  $\beta$ -regulated genes in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 139: 109-18.
  16. No Authors Listed. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1999; 53: 457-65.
  17. Hartung HP, Kieseier BC. Atacicept: targeting B cells in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 205-16.
  18. Feng X, Petraglia AL, Chen M, Byskosh PV, Boos MD, Reder AT. Low expression of interferon-stimulated genes in active multiple sclerosis is linked to subnormal phosphorylation of STAT1. *J Neuroimmunol* 2002; 129: 205-15.
  19. Chatterjee-Kishore M, van den Akker F, Stark G. Adenovirus E1A down-regulates LMP2 Transcription by Interfering with the binding of stat1 to IRF1. *J Biol Chem* 2000; 275: 20406-11.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 20 luglio 2017

Autore: Dott. Nicola Davide Loizzo

Relatore: Prof. Marco Salvetti

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Facoltà di Medicina e Psicologia - Università degli Studi di Roma "Sapienza".

Per la corrispondenza: loixo.nl@gmail.com

# **Tesi di Laurea: Il ruolo della prolattina come possibile fattore predittivo di risposta nei pazienti con diagnosi di carcinoma non a piccole cellule del polmone IV stadio in trattamento con Nivolumab: studio osservazionale prospettico (Sintesi)**

**Autore: G. M. Iannantuono**

**Relatore: E. Cortesi**

## **Obiettivi dello studio**

Scoperta per la prima volta quasi 90 anni fa, la prolattina (PRL) è un ormone polipeptidico secreto principalmente dalle cellule lattotrope dell'ipofisi anteriore che esercita la propria funzione biologica per indurre la lattazione ed inibire la capacità riproduttiva<sup>1</sup>. Numerosi studi hanno dimostrato la secrezione di una PRL extra-ipofisaria (ePRL) in molteplici tessuti ed organi periferici tra cui la decidua, la ghiandola mammaria, l'ovaio, la prostata, il testicolo, le cellule endoteliali, l'encefalo ed i linfociti<sup>2</sup>. Le strutture polipeptidiche della ePRL e della PRL secreta a livello ipofisario (pPRL) sono identiche ed entrambe legano il recettore per la prolattina (PRL-R)<sup>3</sup> la cui attivazione genera una cascata molecolare intracellulare mediata da JAK2/STAT5<sup>4</sup>. In aggiunta alle sue molteplici funzioni biologiche, la PRL svolge un'importante ruolo di citochina nel sistema immunitario poiché è in grado di regolare l'immunità cellulo-mediata interagendo con il proprio recettore espresso sulla membrana dei linfociti T con meccanismi di natura paracrina ed autocrina. Sebbene sia la pPRL che la ePRL linfocitaria possano modulare la risposta immunitaria cellulo-mediata, ad oggi la maggior parte delle informazioni riguardano gli effetti della pPRL<sup>5</sup>. Inoltre, secondo la letteratura scientifica, è ancora incerto se la PRL agisca favorendo l'attivazione o l'inibizione della risposta immunitaria mediata dai linfociti T. Negli ultimi anni, i progressi nella comprensione del sistema immunitario hanno reso l'immuno-oncologia una nuova frontiera nel trattamento del cancro. L'introduzione di nuovi farmaci anti-neoplastici che agiscono attivando i linfociti T attraverso il blocco dei checkpoint immunitari ha rivoluzionato l'approccio terapeutico alle neoplasie del polmone. Un esempio è rappresentato dalla scoperta del PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1), un recettore espresso sulla superficie del linfocita T, il cui legame con il proprio ligando PD-L1 (Programmed Death - Ligand 1) determina un'inibizione della risposta cellulo-mediata. Uno studio randomizzato di fase III ha recentemente dimostrato che la somministrazione di Nivolumab (NIVO), un anticorpo monoclonale completamente umanizzato contro il PD-1<sup>6</sup>, ha incrementato la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico precedentemente trattato con chemioterapia a base di sali di platino in confronto con docetaxel<sup>7</sup>. In considerazione della partecipazione della PRL all'immunità cellulo-mediata, l'obiettivo del nostro studio è stato di valutare l'associazione fra lo sviluppo di iperprolattinemia in pazienti con diagnosi di NSCLC IV stadio in trattamento con NIVO ed il verificarsi di outcome clinici sfavorevoli.

*G. M. Iannantuono - "Il ruolo della prolattina come possibile fattore predittivo di risposta nei pazienti con diagnosi di carcinoma non a piccole cellule del polmone IV stadio in trattamento con Nivolumab: studio osservazionale"*

## Materiali e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale prospettico su 26 pazienti con diagnosi di NSCLC IV stadio trattati con NIVO che hanno avuto una progressione di malattia in seguito ad un trattamento chemioterapico sistemico di prima linea con derivati del platino. L'arruolamento dei pazienti ha avuto inizio a Settembre 2015 ed è terminato a Gennaio 2016. Secondo i criteri di inclusione, i pazienti dovevano avere un'età maggiore o uguale a 18 anni, un valore di ECOG PS pari a 0 o 1 (su una scala fra 0 e 5, con i numeri maggiori ad indicare una progressiva inabilità alla attività quotidiane a causa della neoplasia) e valori di ACTH, TSH, PRL, funzionalità epatica, renale ed ematologica al basale nei limiti della norma e permissive per la somministrazione della terapia come indicato nella scheda tecnica del NIVO. I criteri di esclusione sono stati la presenza di malattia polmonare interstiziale sintomatica, patologie autoimmunitarie e una terapia immunosoppressiva in atto. I pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale sono stati inclusi nello studio solo nel caso di metastasi cerebrali precedentemente trattate e stabili al momento dell'arruolamento. Come indicato nelle tabelle 1 e 2, all'interno del campione dei partecipanti allo studio, il 77% dei pazienti era di sesso maschile mentre il restante 23% di sesso femminile. L'età mediana dei pazienti arruolati all'inizio dello studio era di 65 anni (con un range di età di 55-79 anni). Abbiamo anche valutato lo status di fumatore dei partecipanti e solo il 12% dei pazienti non aveva mai fumato, al contrario del restante 88% che era un'attuale o pregresso fumatore. Per quanto concerne il sottotipo istologico delle neoplasie, all'88% dei pazienti era stato diagnosticato un adenocarcinoma polmonare mentre nel solo 12% un tumore a cellule squamose. In ultimo, stratificando i pazienti secondo i profili mutazionali delle diverse neoplasie polmonari, solamente il 3% dei tumori presentava una o più mutazioni a carico del gene di EGFR al contrario del riarrangiamento di ALK che non è stato riscontrato in alcuna neoplasia. La somministrazione del NIVO è stata effettuata come da scheda tecnica del farmaco, secondo lo schema di 3 mg/kg ev in 60 minuti ogni 14 giorni, senza pre-medieazioni. L'esame emocromocitometrico e gli esami ematochimici per valutare la funzionalità renale ed epatica insieme ai livelli di ACTH, TSH e PRL basali sono stati effettuati in ogni paziente prima dell'inizio della terapia con NIVO. La stessa procedura è stata ripetuta prima di ogni successiva somministrazione. I prelievi di sangue sono stati eseguiti tre giorni prima della somministrazione del farmaco e conservati a temperatura ambiente, processati ed analizzati secondo i protocolli standard. Le variazioni dei livelli ormonali sono state monitorate durante l'intero trattamento insieme ad eventuali sintomi correlabili all'insorgenza di una condizione di iperprolattinemia (amenorrea, galattorrea e infertilità). Il cut-off utilizzato per la definizione di iperprolattinemia è stato il riscontro di livelli di PRL >15 ng/dL e PRL >18 ng/dL per gli uomini e per le donne rispettivamente. Ogni otto settimane dopo l'inizio della terapia con NIVO, i pazienti sono stati sottoposti ad una TC total/body per effettuare una ri-stadiazione della malattia, utilizzando i criteri IrRECIST, fino alla progressione di malattia. I risultati delle indagini strumentali sono stati comparati con un esame TC total/body effettuato al basale, prima dell'inizio della terapia con NIVO. In aggiunta, sono stati valutati anche i benefici di natura clinica della terapia al fine di evitare un precoce abbandono dei partecipanti allo studio per pseudo-progressione dopo la ri-stadiazione con indagini strumentali.

<b>ETA'</b>	
<i>Mediana</i>	65
<i>Range</i>	55 – 79
<b>SESSO</b>	
<i>Maschio</i>	20 (77%)
<i>Femmina</i>	6 (23%)
<b>TABAGISMO</b>	
<i>Precedente o attuale fumatore</i>	23 (88%)
<i>Mai fumatore</i>	3 (12%)
<b>ISTOTIPO TUMORALE</b>	
<i>Adenocarcinoma</i>	23 (88%)
<i>Carcinoma a Cellule Squamose</i>	3 (12%)
<b>MUTAZIONE EGFR</b>	3 (12%)
<b>MUTAZIONE ALK</b>	0 (0%)

Tabella 1

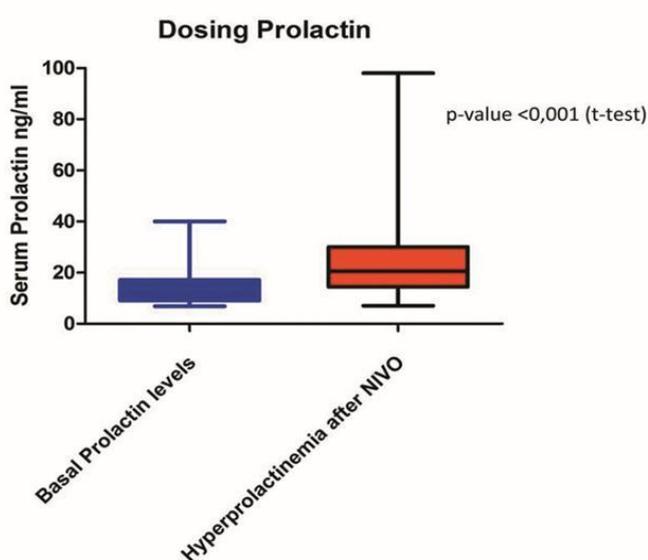
	<i>Iperprolattinemia</i>		<i>Prolattina Stabile</i>		<i>Totale</i>
	PD	SD-PR-CR	PD	SD-PR-CR	
<b>Adenocarcinoma</b>	17	1	2	3	23
<b>Carcinoma a Cellule Squamose</b>	2	/	/	1	3
<b><i>Totale</i></b>	19	1	2	4	

*PD: Progressione di Malattia; SD: Stabilità di Malattia; PR: Risposta Parziale; CR: Risposta completa.*

Tabella 2

## Risultati

Tutti i partecipanti allo studio hanno ricevuto la terapia con NIVO, con un valore medio di quattordici somministrazioni del farmaco per ogni paziente arruolato (con un range fra 8 e 18). Al momento dell'analisi dei dati, il tempo mediano di follow-up è stato di circa otto mesi. Venti pazienti (77%) hanno sviluppato iperprolattinemia durante la somministrazione di NIVO, mentre sei pazienti (23%) hanno mantenuto livelli stabili di PRL durante l'intero trattamento (Tabella 2) (Figura 1) ( $p < 0,001$  T-test). Abbiamo anche valutato l'intervallo di tempo fra l'inizio della terapia con NIVO e l'eventuale sviluppo di iperprolattinemia, definendo con i termini di EIP (Early Increase of Prolactin) e DIP (Delayed Increase of Prolactin) lo sviluppo precoce e tardivo dell'iperprolattinemia. Infatti, con EIP abbiamo identificato i pazienti in cui l'iperprolattinemia è esordita in un arco temporale inferiore alle 4 settimane, mentre abbiamo definito la DIP come lo sviluppo dell'iperprolattinemia dopo le 5 settimane dall'inizio del trattamento. Nel gruppo di pazienti con iperprolattinemia, abbiamo registrato 6 pazienti (30%) con un EIP mentre i restanti 14 pazienti (70%) hanno avuto un DIP. Nessun sintomo legato all'iperprolattinemia o all'ipoprolattinemia è stato riportato fra i partecipanti allo studio. I livelli di TSH e ACTH sono stati sempre entro i limiti considerati normali durante l'intero trattamento per i tutti i pazienti. Secondo i risultati della TC effettuata per la stadiazione durante il trattamento, nel 95% dei 20 dei pazienti con iperprolattinemia è stata riscontrata una progressione di malattia durante la terapia con NIVO, mentre tale evenienza si è verificata solo in 2 pazienti (33%) del gruppo di pazienti con PRL entro i limiti normali (Figura 2) ( $p = 0,004$ , Test di Fisher). Per quanto concerne il profilo molecolare dei carcinomi non a piccole cellule nel gruppo dei pazienti con iperprolattinemia in cui è stata registrata una progressione di malattia durante la somministrazione del NIVO, l'89% delle neoplasie erano adenocarcinomi e solamente l'11% era di natura squamosa. Al contrario, nel gruppo dei partecipanti allo studio con livelli stabili di PRL andati incontro a progressione di malattia durante la terapia, il 100% delle neoplasie era adenocarcinoma. In diciassette



pazienti (89%) su 19 con diagnosi di adenocarcinoma e 2 pazienti (66%) su 3 con neoplasia di tipo squamoso è stata riscontrata una progressione di malattia dopo la stadiazione effettuata tramite TC.

Figura 1

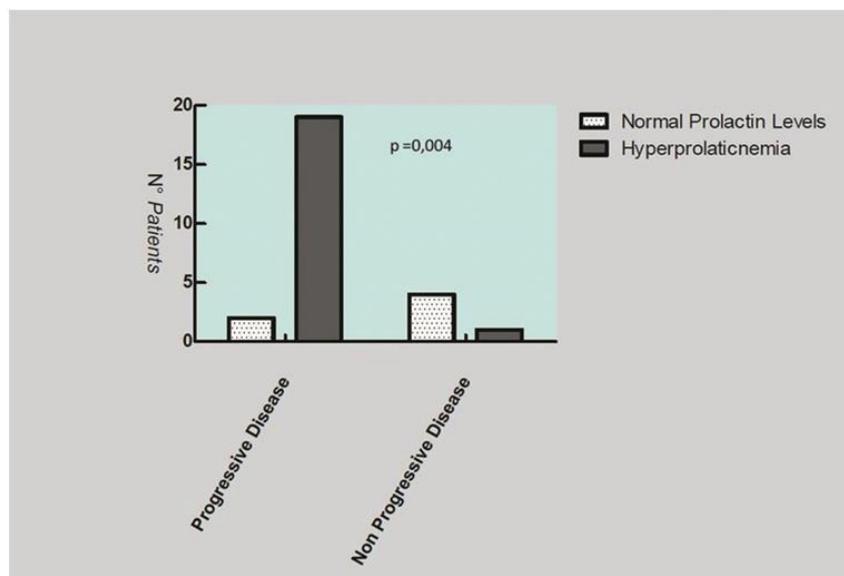


Figura 2

## Discussione

Il tumore al polmone rappresenta la neoplasia con maggiore mortalità sia negli Stati Uniti che nella restante parte del mondo. Sebbene in questi anni ci siano state numerose rivoluzioni nel trattamento di questa patologia tra cui l'uso delle terapie a bersaglio molecolare nei tumori con mutazioni di EGFR o riarrangiamento di ALK, il ruolo dell'immunoterapia con gli inibitori dei checkpoint immunitari sta diventando sempre più protagonista fra i possibili approcci terapeutici del NSCLC<sup>7</sup>. Infatti, i farmaci diretti contro il PD-1, come il NIVO e il Pembrolizumab, hanno dimostrato di migliorare i valori di sopravvivenza globale e di intervallo libero da progressione in confronto agli standard terapeutici di prima e seconda linea di natura chemioterapica nei pazienti con NSCLC metastatico<sup>8-9</sup>. Ciononostante, numerose questioni riguardo l'uso degli inibitori dei checkpoint immunitari nei pazienti con NSCLC IV stadio sono ancora da risolvere, tra cui la ricerca di potenziali ed affidabili fattori predittivi e prognostici di risposta al trattamento. I fattori predittivi consistono in determinate caratteristiche cliniche e/o biologiche del tumore che permettono di conoscere a priori la probabilità di risposta al trattamento. Sono pertanto di cruciale importanza nell'identificazione dei pazienti che con maggior probabilità trarranno beneficio da un determinato trattamento, evitando l'utilizzo di terapie che si rivelerebbero inefficaci. Sfortunatamente, esistono molteplici ragioni che possono spiegare la mancanza di fattori prognostici e predittivi per l'immunoterapia. Prima di tutto è difficile trovare un marker surrogato universale adattabile a tutte le classi di immunoterapici a causa della nostra incompleta conoscenza dei meccanismi con il quale agiscono questi farmaci<sup>10</sup>. In secondo luogo, i dati disponibili relativi a potenziali fattori predittivi per l'immunoterapia sono retrospettivi e con una limitata valutazione da parte di studi prospettici. Il biomarcatore maggiormente esaminato è stato il PD-L1, il quale è stato proposto come fattore predittivo di risposta in pazienti con NSCLC IV stadio. Infatti, i dati degli studi di fase I KEYNOTE-001<sup>11</sup> e fase III KEYNOTE-010<sup>12</sup> indicano che i pazienti con

NSCLC avanzato, in cui è stata rilevata l'espressione di PD-L1 su almeno il 50% delle cellule tumorali, hanno una maggiore probabilità di rispondere al Pembrolizumab rispetto a quei tumori con una percentuale minore di espressione del PD-L1. In aggiunta, il PD-L1 non sembra avere un ruolo di fattore predittivo nella terapia con NIVO. Infatti lo studio effettuato da Brahmer et al.<sup>8</sup> mostra come i pazienti trattati con NIVO hanno una migliore sopravvivenza globale, intervallo libero da progressione e tassi di risposta indipendentemente dall'espressione di PD-L1. I dati dello studio di fase I del Checkmate-012 mostrano la potenzialità del NIVO in combinazione con Ipilimumab come prima linea di trattamento nei pazienti con NSCLC come anche la potenzialità del NIVO di essere utilizzato anche in monoterapia. Pertanto, da questi studi si evince non solo che il NIVO sta acquisendo sempre più un ruolo centrale nel trattamento del NSCLC, ma anche la necessità di una ricerca mirata all'identificazione dei fattori predittivi di risposta a tale trattamento così da poter selezionare i pazienti che trarranno maggiore beneficio da questa terapia. Da qui l'idea di disegnare questo studio osservazionale prospettico per valutare se la PRL possa costituire un potenziale fattore predittivo di risposta al trattamento con NIVO nei pazienti con NSCLC IV stadio. Allo stato delle nostre attuali conoscenze, nonostante altri biomarcatori sierici siano stati valutati in diversi tumori tra cui melanoma e carcinoma a cellule renali<sup>13-14</sup>, questo è il primo studio che ha pensato di valutare la PRL in questo senso. La PRL determina un doppio effetto sul sistema immunitario intervenendo sia sulla maturazione che sulla differenziazione dei linfociti T<sup>15</sup>. Venti dei 26 pazienti arruolati nello studio hanno sviluppato iperprolattinemia durante la terapia con NIVO, mentre 6 pazienti hanno avuto livelli stabili di prolattina durante il trattamento. Il 95% dei pazienti con iperprolattinemia ha avuto una progressione di malattia. Inoltre, esclusivamente 2 pazienti su 6 con livelli stabili di prolattina sono andati incontro ad una progressione di malattia durante la somministrazione del NIVO. Entrambi i risultati hanno raggiunto una significatività statistica ( $p= 0,004$ , Test di Fisher). Questi dati sperimentali supportano il ruolo della PRL di possibile fattore predittivo di risposta al NIVO in pazienti con diagnosi di NSCLC IV stadio.

## **Conclusioni**

L'iperprolattinemia rappresenta un possibile fattore predittivo negativo di risposta nei pazienti con diagnosi di NSCLC IV stadio in trattamento con NIVO, anticipando la progressione di malattia riscontrata alla TC. Ciononostante, è importante confermare questi dati in uno studio prospettico che abbia un campione di partecipanti più ampio non solo per comprendere quale sottogruppo di pazienti possono beneficiare maggiormente da questa terapia, ma anche quali categorie di pazienti hanno una bassa probabilità di risposta a questo trattamento. È altrettanto importante indagare il meccanismo molecolare alla base di questi risultati clinici, valutando i legami che sussistono tra sistema endocrino, sistema immunitario e microambiente tumorale.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Bernard V, Young J, Chanson P, et al. New insights in prolactin: pathological implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 265-75.
2. Marano RJ, Ben-Jonathan N. Minireview: Extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Mol Endocrinol* 2014; 28: 622-33.

3. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, et al. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17: 639-69.
4. Goffin V, Binart N, Touraine P, et al. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 47-67.
5. Matera L. Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells. *Life Sci* 1996; 59: 599-614.
6. Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, et al. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 85-96.
7. Reckamp KL. Advances in immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015; 13: 847-53.
8. 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.
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
10. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5: 463-6.
11. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-28.
12. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-50.
13. Blay JY, Negrier S, Combaret V, et al. Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52: 3317-22.
14. Yuan J, Zhou J, Dong Z, et al. Pretreatment serum VEGF is associated with clinical response and overall survival in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 127-32.
15. Brelje TC, Stout LE, Bhagroo NV, et al. Distinctive roles for prolactin and growth hormone in the activation of signal transducer and activator of transcription 5 in pancreatic islets of langerhans. *Endocrinology* 2004; 145: 4162-75.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 21 luglio 2017

Autore: Dott. Giovanni Maria Iannantuono

Relatore: Prof. Enrico Cortesi

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Facoltà di Medicina e Odontoiatria - Università degli Studi di Roma "Sapienza".

Per la corrispondenza: [gmiannantuono@gmail.com](mailto:gmiannantuono@gmail.com)



## 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](mailto: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 OcL 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.

