

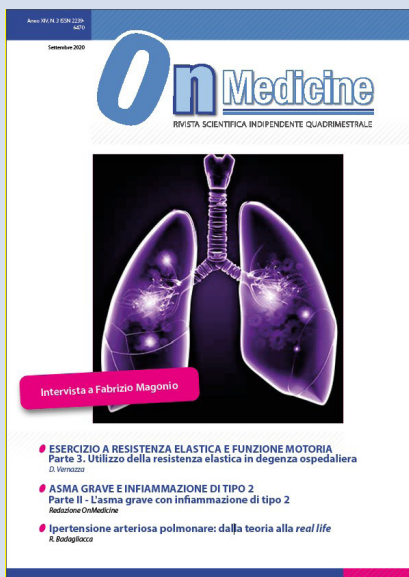
On Medicine

RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE QUADRIMESTRALE



Intervista a Fabrizio Magonio

- **ESERCIZIO A RESISTENZA ELASTICA E FUNZIONE MOTORIA**
Parte 3. Utilizzo della resistenza elastica in degenza ospedaliera
D. Vernazza
- **ASMA GRAVE E INFIAMMAZIONE DI TIPO 2**
Parte II - L'asma grave con infiammazione di tipo 2
Redazione OnMedicine
- **Ipertensione arteriosa polmonare: dalla teoria alla *real life***
R. Badagliacca



Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in data-base, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.

Copyright © 2019 by Sintesi InfoMedica S.r.l.
 Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)
 Tel. +39 02 56665.1

OnMedicine - Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Direttore responsabile: Alberto De Simoni
 Marketing e vendite: Marika Calò

Ottobre 2019

SOMMARIO

4



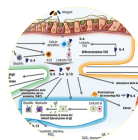
INTERVISTA
Fabrizio Magonio

7



FOCUS
ESERCIZIO A RESISTENZA ELASTICA E FUNZIONE MOTORIA
 Parte 3. Utilizzo della resistenza elastica in degenza ospedaliera
D. Vernazza

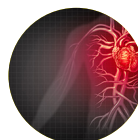
11



APPROFONDIMENTI
ASMA GRAVE E INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

Parte II - L'asma grave con infiammazione di tipo 2
Redazione On Medicine

15



IL PARERE DELLO SPECIALISTA
Iperensione arteriosa polmonare: dalla teoria alla real life
R. Badagliacca

BOARD SCIENTIFICO

Giorgio Walter Canonica
Allergologo

Antonio Ceriello
Diabetologo

Aldo De Rosa
Urologo

Fernando Di Benedetto
Pneumologo

Marco Guelfi
Ortopedico

Giovanni Carlo Isaia
Geriatra

Antonio Simone Laganà
Ginecologo

Giorgio Lambertenghi
Ematologo

Stefano Respizzi
Fisiatra

Giovanni Minisola
Reumatologo

Vincenzo Montemurro
Cardiologo

Donato Rosa
Ortopedico

Raul Saggini
Fisiatra

Enzo Silvestri
Radiologo

Michele Fiore
Pediatra

Luigi Grazioli
Radiologo

Editoriale

De Simoni A.

Gentili lettori,

apre questo numero l'intervista a un oculista, il dottor Fabrizio Magonio, che ha voluto condividere con i lettori di On Medicine la sua interessante interpretazione dei movimenti oculari durante il sonno onirico, ovvero la fase REM.

Si conclude la rassegna dedicata all'esercizio a resistenza elastica e funzione motoria, con il contributo di una fisioterapista di grande esperienza, Daniela Vernazza, che spiega in che modo la riabilitazione con elastici può risultare particolarmente utile per i pazienti anziani, anche se allettati o in carrozzina.

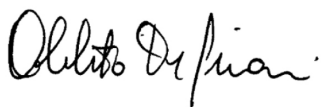
L'approfondimento su asma grave con infiammazione di tipo 2 esplora i meccanismi che rendono questa patologia una sindrome complessa, che riconosce movens eziopatogenetici di diverso tipo, e propone un excursus sui biomarker associati all'infiammazione di tipo 2 e al loro utilizzo in ambito diagnostico e nel follow up.

Il professor Roberto Badagliacca, titolare della I Cattedra di Cardiologia presso la Sapienza Università di Roma, ci regala una lezione accademica sull'ipertensione arteriosa polmonare: presentazione clinica, diagnosi ed evoluzione delle opzioni terapeutiche al fine di ottimizzare l'aderenza del paziente alla terapia.

Con la speranza di aver catturato il vostro interesse, vi auguriamo una serena e proficua lettura.

Buona lettura.

Il direttore responsabile



Intervista a Fabrizio Magonio

Redazione On Medicine



Quando si parla di disturbi del sonno e delle loro conseguenze si fa in genere riferimento a problematiche prevalentemente neurologiche quali astenia, ansia e facile irritabilità. Una correlazione tra qualità del sonno e salute dell'occhio non è, almeno fino a oggi, mai stata ipotizzata. Ci ha pensato un'oculista milanese, il dottor Fabrizio Magonio, specialista in oculistica responsabile del Servizio di Retina Medica della Casa di Cura Igea di Milano, che ha voluto indagare se i movimenti rapidi dell'occhio durante la fase onirica del sonno (REM) abbiano un ruolo nell'equilibrio metabolico dell'occhio e nell'eventuale insorgenza di patologie oculari.

Dottor Magonio, esiste una relazione tra il sonno e le malattie oculari?

Dopo aver studiato e approfondito l'argomento posso rispondere di sì. Ho infatti cercato di dare una spiegazione scientifica logica e coerente al perché quando sognamo, durante la fase REM, definita anche di sonno paradossale, muoviamo rapidamente gli occhi. Fino a oggi le spiegazioni di questi movimenti sono state empiriche: alcuni neuroscienziati li hanno attribuiti a scosse elettriche provenienti dal tronco encefalico; spiegazioni più "mistiche" li hanno collegati ai sogni e alle immagini mentali che essi suscitano. In questa fase tutta la muscolatura scheletrica volontaria è in completa atonia; gli unici muscoli volontari che muoviamo sono quelli extraoculari, deputati a "far ballare" gli occhi. E poiché in natura nulla accade per caso, mi sono chiesto quale potesse essere il motivo di questo paradosso. La spiegazione più razionale è, secondo me, la seguente: la retina, così come il cervello, essendo sprovvista di vasi linfatici utilizzerebbe questi movimenti oculari rapidi dando origine ad una sorta di "effetto centrifuga" per eliminare all'esterno, attraverso dei canali paravascolari definiti "glinfatici", le scorie che si sono accumulate durante la veglia.

È possibile mettere in atto delle procedure che confermino la sua teoria?

Il sonno non è mai stato indagato dal punto di vista oculare fondamentalmente per un problema tecnico: infatti mentre è piuttosto agevole monitorare dal punto di vista neurologico un paziente che dorme attraverso l'elettroencefalogramma, è quasi impossibile capire cosa succeda nell'occhio durante il sonno dal punto di vista metabolico; ipoteticamente sarebbe necessario applicare degli elettrodi a livello oculare e perioculare o utilizzare sofisticate tecniche neuroradiologiche che però disturberebbero il fisiologico sonno del paziente. Tutto quello che ho teorizzato è quindi una deduzione logico-scientifica estrapolata dalla fisiologia del sistema nervoso.

Ho perciò sviluppato la mia teoria applicando all'occhio tutte le nozioni scientifiche provenienti dall'ambito neurologico partendo dal presupposto che dal punto di vista embriologico l'occhio deriva da una estroflessione diencefalica. L'anatomia e la fisiologia dell'occhio, infatti, per molti aspetti sono analoghe a quelle del cervello; è verosimile quindi che molte funzioni che avvengono a livello cerebrale possano avvenire anche a livello oculare.

L'occhio è dunque un cervello in miniatura?

Nei trattati di anatomia l'occhio viene definito come un organo di senso costituito da tre tonache: nervosa, ovvero la retina; vascolare, l'uvea; e fibrosa, la sclera. Se però volessimo fare un vero paragone col cervello, dovremmo ridefinire l'occhio come un organo di senso costituito da tessuto nervoso, la retina, equivalente al cervello, rivestito da tre tonache: una parte dell'uvea, la coroide equivalente alla pia madre; lo spazio sovracoroideale, equivalente all'aracnoide; la sclera, equivalente alla dura madre. La retina ed il cervello sono anche provvisti di una doppia rete vascolare, superficiale e profonda, e le arterie sono di tipo terminale. Se inquadrriamo l'occhio in questo senso abbiamo davanti a noi un piccolo cervello, che come tale funziona.

Ci sono inoltre delle analogie dal punto di vista funzionale: sappiamo che il liquido cefalorachidiano è prodotto dai plessi corioidei; nell'occhio ci sono strutture analoghe, i corpi ciliari, che producono l'umor acqueo e sono strutturalmente simili ai plessi corioidei cerebrali. Per cui, la produzione e la circolazione del liquido cefalorachidiano sono analoghe a quelle dell'umor acqueo. Nel momento in cui c'è un'alterazione dell'idrodinamica del liquido cefalorachidiano abbiamo l'idrocefalo; quando c'è un'alterazione dell'idrodinamica dell'umor acqueo abbiamo il glaucoma. Da questo punto di vista possiamo definire il glaucoma come "idrocefalo oculare".

Quindi i movimenti oculari rapidi durante la fase REM agiscono sull'idrodinamica oculare?

Sì. A conferma di questo fatto è possibile fare una prova: dapprima si misura la pressione dell'occhio con un normale tonometro di Goldmann, definendone il valore (per esempio, 16 mmHg). Poi si induce un movimento oculare per 30 secondi, facendo seguire con lo sguardo un oggetto e simulando la fase dei movimenti rapidi nel sonno. Misurando nuovamente la pressione oculare si risconterà un abbassamento di 2-3 mmHg, a conferma del fatto che il fluido contenuto all'interno dell'occhio si è ridotto, quindi il sistema idrodinamico dell'occhio del paziente funziona. Se lo stesso esperimento viene fatto in un soggetto con glaucoma o a rischio di glaucoma, questo abbassamento pressorio risulta minore o assente.



Noi muoviamo gli occhi anche durante il giorno. Non è sufficiente per smaltire le tossine?

È vero, il meccanismo di smaltimento delle scorie che avviene durante la fase REM si verifica anche di giorno quando muoviamo gli occhi durante le nostre attività quotidiane, ma in modo meno efficiente; perché questi movimenti siano efficaci devono infatti verificarsi in condizioni particolari, presenti solo durante il sonno. Mi riferisco per esempio alla matrice extracellulare, ben rappresentata nell'occhio dal vitreo, dalle lamine basali, dalla matrice interfotorecettoriale, che segue un ritmo circadiano passando dallo stato di gel a quello di sol e viceversa. Quindi i movimenti oculari rapidi grazie alla fluidificazione della matrice extracellulare, alle contrazioni arteriose e soprattutto alla "pompa vitreale" favoriscono l'eliminazione delle tossine dalla retina.

Il beneficio che deriva dall'eliminazione delle tossine durante il sonno è limitato alla sede oculare, o coinvolge tutto l'organismo?

Gli studi fatti su patologie neurodegenerative quali Alzheimer e Parkinson hanno evidenziato che esse possono associarsi ad alterazioni del ritmo sonno/veglia, e che individui con sonno patologico sono predisposti a queste malattie. Infatti, durante le diverse fasi del sonno si verificano condizioni particolari che favorirebbero l'eliminazione del 60% in più di tossine dal cervello; una in particolare, la beta amiloide, svolge un ruolo centrale nella patogenesi di molte patologie neurodegenerative, ed è stata riscontrata anche nelle cosiddette drusen presenti nella degenerazione maculare e nel vitreo di pazienti glaucomatosi. Questo si correla al fatto che sia il cervello sia l'occhio, a causa del loro accentuatissimo metabolismo, consumano moltissima energia sotto forma di ATP, accumulando una mole enorme di scorie. Fisiologicamente, con l'avanzare dell'età la fase REM del sonno purtroppo si riduce; e si riduce quindi anche la possibilità di eliminare queste scorie. Ad aggravare la situazione vi è inoltre oggi l'eccessiva esposizione dei nostri occhi alla luce blu (LED) emessa dai monitor di PC, smartphone, TV, ecc e che invia al cervello attraverso la retina stimoli di inibizione alla produzione di melatonina interferendo con i fisiologici meccanismi del sonno.

La modulazione del sonno REM potrebbe quindi essere finalizzata a un uso terapeutico?

Sì. Chi è predisposto a patologie retiniche di origine degenerativa come il glaucoma e la degenerazione maculare potrebbe giovare di un intervento di questo tipo. Per quanto riguarda il glaucoma, è stato infatti accertato che l'aumento della pressione oculare non è l'unico responsabile della patologia ma un cofattore, dato che molti individui affetti da glaucoma presentano una pressione dell'occhio assolutamente normale. In questo caso possono entrare in gioco altri fattori eziopatogenetici, tra cui le alterazioni del sonno. Potrebbe quindi risultare utile sfruttare l'utilizzo della melatonina, che favorendo la regolazione del ritmo sonno/veglia contribuirebbe alla prevenzione di questi disturbi ma soprattutto ridurre l'esposizione dei nostri occhi alla luce blu durante le ore serali.

ESERCIZIO A RESISTENZA ELASTICA E FUNZIONE MOTORIA

D. Vernazza

L'esercizio a resistenza elastica è un metodo riabilitativo e di training di provata efficacia che prevede il potenziamento delle capacità muscolari dell'individuo. Presentiamo un ciclo di contributi proposti da fisioterapisti che illustrano le premesse teoriche di questa pratica e alcuni ambiti di applicazione.

Parte 3. Utilizzo della resistenza elastica in degenza ospedaliera

D. Vernazza

Le bande a resistenza elastica sono un valido strumento per il rinforzo muscolare di soggetti sani che vogliono migliorare le loro prestazioni fisiche o per il recupero muscolare di pazienti che affrontano un percorso riabilitativo. È possibile sfruttare le proprietà di questi versatili strumenti in ambienti diversi dalla palestra, come l'ospedale o le residenze sanitarie assistenziali (RSA).

Il paziente ricoverato, specie se obbligato a un allettamento prolungato per un intervento chirurgico, per un evento clinico acuto o per una patologia cronica, è candidato a una serie di complicanze, proporzionalmente correlate al tempo in cui si protrarrà l'allettamento, che contribuiscono a sviluppare una condizione critica alla dimissione: ridurre al minimo queste complicanze è imperativo per preservare il più possibile la salute dell'individuo.

Conseguenze dell'allettamento

L'immobilità prolungata crea effetti dannosi sul sistema muscolo-scheletrico, cardiovascolare, renale, gastro-intestinale e immunitario. Prendendo in esame il sistema muscolare, l'allettamento provoca rapidamente una perdita di massa muscolare e di forza, anche se il soggetto è in buona salute: è stato infatti dimostrato che una persona sana costretta a letto va incontro a una perdita di circa il 4% di massa muscolare accompagnata da un declino di forza di circa il 9% in una settimana. Ecco perché molti pazienti ricoverati, specialmente se anziani, dopo la dimissione ospedaliera non recuperano più i loro precedenti livelli funzionali.

È evidente, quindi, quanto sia importante mantenere il livello di funzionalità e di forza dei pazienti costretti all'immobilità, allettati, in carrozzina o, comunque, in una situazione che porta a una riduzione drastica delle attività fisiche abituali.

È necessario tener presente che nell'allettamento la perdita di massa muscolare non avviene solo sulla muscolatura degli arti inferiori, ma coinvolge anche quella degli arti superiori e del tronco, fondamentali per svolgere attività quali alzarsi dal letto, reggersi su un deambulatore, sostenersi con stampelle o spingere una carrozzina.

È quindi importante preservare l'efficienza sia della muscolatura del distretto inferiore del corpo, sia di quello superiore, soprattutto in pazienti con problematiche cliniche che verosimilmente non permetteranno una



ripresa del cammino autonomo senza presidi.

In molti ospedali non sono previste attività di mantenimento del livello funzionale dei pazienti, a meno che questi non vengano ricoverati per problemi motori o interventi chirurgici ortopedico-traumatologici. La fragilità dei pazienti, o le esigenze terapeutiche orientate ad altre emergenze, portano a trascurare la necessità di preservare la loro forza muscolare, condizionando così le potenzialità nell'alzarsi dal letto e ritornare alla pregressa autonomia. Spesso, poi, non sono disponibili attrezzature idonee a un allenamento muscolare che possa logisticamente essere proposto al letto, in carrozzina o nella stanza di ricovero.

Efficacia dell'allenamento alla forza con bande elastiche

Valutate le condizioni cliniche del paziente, la tipologia di intervento chirurgico o l'intensità della percezione del dolore, elementi che possono controindicare alcuni movimenti o posizioni, l'allenamento effettuato con l'utilizzo della resistenza elastica può essere facilmente eseguito dal paziente degente mentre è a letto o mentre è posizionato in carrozzina. È stato dimostrato come l'allenamento muscolare effettuato mediante bande elastiche o con cavigliere zavorrate può incrementare la forza e la funzionalità dei pazienti degenti: 10-30 minuti al giorno di allenamento con resistenza elastica per gli arti superiori e/o per gli arti inferiori, realizzati in maniera sicura ed efficace, contrastano e prevengono la perdita di forza muscolare. Per esempio, alcuni studi hanno dimostrato che, dopo intervento di protesi d'anca, un training di resistenza del muscolo quadricipite è più efficace della riabilitazione convenzionale e della stimolazione elettrica, migliorando la performance e riducendo il tempo del ricovero del 37%.

Dopo interventi di protesi di ginocchio che prevedono un ricovero veloce, il cosiddetto fast-track, è possibile attuare un rinforzo muscolare precoce già nelle ore successive all'intervento mediante esercizi di estensione dell'arto inferiore contro resistenza elastica effettuati direttamente al letto del paziente.

Il vantaggio dell'esercizio con resistenza elastica nel miglioramento dell'equilibrio, della forza e della resistenza muscolare è stato dimostrato anche quando gli esercizi vengono eseguiti in posizione seduta; questa possibilità può essere vantaggiosamente sfruttata per gli ospiti delle RSA, spesso obbligati a trascorrere in carrozzina la maggior parte del tempo. Per questi ambiti può essere anche considerata la pratica di esercizi con bande elastiche svolti contemporaneamente da due soggetti: uno tiene fisso l'elastico, sfruttando l'attività isometrica dei muscoli, l'altro effettua un movimento contro la resistenza elastica. Questa proposta di esercizio combinato può rivelarsi utile anche dal punto di vista del coinvolgimento e della soddisfazione dei pazienti, costretti a un ricovero prolungato spesso povero di stimoli.

Pazienti con problematiche respiratorie, ricoverati presso RSA o in ospedale, possono avvalersi di terapie riabilitative effettuate con resistenza elastica che migliorano le funzionalità respiratorie; nello specifico, soggetti con limitata mobilità della gabbia toracica, sottoposti a training di esercizi inspiratori, hanno completato il loro programma con esercizi di inspirazioni profonde effettuati contro la resistenza di una banda elastica posizionata intorno alla gabbia toracica. Si è dimostrato che questa modalità, proposta come strumento addizionale per facilitare la funzione del diaframma, migliora sia la forza sia la resistenza dei muscoli respiratori, consentendo miglioramenti della mobilità del torace e, quindi, degli indici respiratori.

Conclusioni

L'utilizzo dell'esercizio a resistenza elastica risponde a varie esigenze e problematiche cliniche del paziente ricoverato in ospedale; inoltre, grazie alle sue caratteristiche intrinseche lo strumento "bande elastiche" è una soluzione semplice, comoda, poco costosa ed efficace a disposizione del fisioterapista che deve

svolgere il suo lavoro in questo setting.

In sintesi, l'esercizio a resistenza elastica:

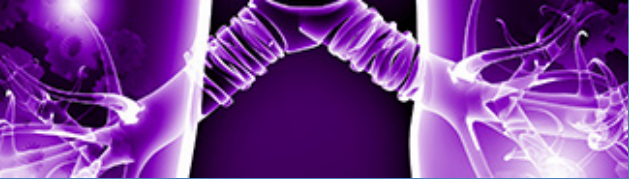
- previene l'atrofia muscolare conseguente all'ospedalizzazione;
- ripristina il controllo neuromuscolare;
- mantiene i livelli funzionali precedenti al ricovero;
- incrementa la forza muscolare;
- può migliorare la forza dei muscoli degli arti superiori, degli arti inferiori e del tronco dei pazienti allettati o seduti in carrozzina;
- può essere proposto precocemente e può accelerare la dimissione ospedaliera;
- può coinvolgere più soggetti contemporaneamente, favorendo compliance e gradimento dell'esercizio da parte del paziente;
- può essere utilizzato in caso di problematiche respiratorie per incentivare la mobilità della gabbia toracica;
- è una tipologia di esercizio che si avvale di strumenti comodi, versatili ed economici, facilmente adattabili in un ambiente non sempre congeniale all'attività fisica.

Daniela Vernazza

Fisioterapista, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

Bibliografia di riferimento

- Appell HJ. Muscular atrophy following immobilisation. A review. *Sports Med* 1990;10(1):42-58.
- Parry SM, Puthuchery ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extrem Physiol Med* 2015;4:16.
- Suetta C, et al. Muscle size, neuromuscular activation, and rapid force characteristics in elderly men and women: effects of unilateral long-term disuse due to hip-osteoarthritis. *J Appl Physiol* (1985) 2007;102(3):942-8.
- Winkelmann C. Bed rest in health and critical illness: a body system approach. *AACN Adv Crit Care* 2009;20(3):254-66.
- Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* 2015;19:274.
- Hortobágyi T, DeVita P. Muscle pre- and coactivity during downward stepping are associated with leg stiffness in aging. *J Electromyogr Kinesiol* 2000;10(2):117-26.
- Judemann K, et al. Intensive care unit-acquired weakness in the critically ill : critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Anaesthetist* 2011;60(10):887-901.
- Dirks ML, et al. One week of bed rest leads to substantial muscle atrophy and induces whole-body insulin resistance in the absence of skeletal muscle lipid accumulation. *Diabetes* 2016;65(10):2862-75.
- Sicard-Rosenbaum L, et al. Gait, lower extremity strength, and self-assessed mobility after hip arthroplasty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(1):M47-51.
- Ninomiya K, et al. Patients 10 years after total hip arthroplasty have the deficits in functional performance, physical activity, and high fall rate compared to healthy adults. *Phys Ther Res* 2018;21(2):53-8.
- Trudelle-Jackson E, et al. Outcomes of total hip arthroplasty: a study of patients one year postsurgery. *J Orthop Sports Phys Ther* 2002;32(6):260-7.
- Collins J, et al. Resistance training and co-supplementation with creatine and protein in older subjects with frailty. *J Frailty Aging* 2016;5(2):126-34.
- Fiatarone MA, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994;330(25):1769-75.
- Barbee EJ, et al. Short-term intensive rehabilitation induces recovery of physical function after 7 days of bed rest in older adults. *J Acute Care Phys Ther* 2016;7(4):156-63.
- Hauer K, et al. Exercise training for rehabilitation and secondary prevention of falls in geriatric patients with a history of injurious falls. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(1):10-20.
- Suetta C, et al. Resistance training in the early postoperative phase reduces hospitalization and leads to muscle hypertrophy in elderly hip surgery patients--a controlled, randomized study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(12):2016-22.



- Timonen L, et al. Effects of a group-based exercise program on the mood state of frail older women after discharge from hospital. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(12):1106-11.
- Skals S, et al. Shoulder and arm muscle activity during elastic band exercises performed in a hospital bed. *Phys Sportsmed* 2018;46(2):233-41.
- Jakobsen TL, et al. Progressive strength training (10 RM) commenced immediately after fast-track total knee arthroplasty: Is it feasible? *Disabil Rehabil* 2012;34(12):1034-40.
- Jakobsen TL, et al. Early progressive strength training to enhance recovery after fast-track total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(12):1856-66.
- Lee HC, et al. Effect of exercise performance by elderly women on balance ability and muscle function. *J Phys Ther Sci* 2015;27(4):989-92.
- Cancela Carral JM, et al. Effects of three different chair-based exercise programs on people older than 80 years. *Rejuvenation Res* 2017;20(5):411-9.
- Kim JH, et al. Initial effect of an elastic chest band during inspiratory exercise on chest function improvement in people with limited rib mobility: a randomized controlled pilot trial. *Physiother Res Int* 2012;17(4):208-13.

APPROFONDIMENTI

ASMA GRAVE E INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

Nell'asma grave l'infiammazione cronica sottostante è guidata nel 50%-82% dei pazienti dalla cascata dell'infiammazione di tipo 2, promossa cioè da linfociti T-helper 2 (TH2) CD4+ e dalle cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2), in cui un ruolo patogenetico fondamentale, riconosciuto dall'ultimo aggiornamento delle linee Guida GINA (GINA Pocket Guide Difficult-to-treat & severe asthma – aprile 2019), è svolto dalle interleuchine IL-4, IL-5 e IL-13.

Proponiamo a partire da questo numero una serie di approfondimenti che focalizzano i meccanismi e le conseguenze cliniche dell'infiammazione di tipo 2 nell'asma grave e trasmettono le più recenti evidenze sullo sviluppo di terapie mirate.

Parte II - L'asma grave con infiammazione di tipo 2

Redazione On Medicine

Fino a dieci anni fa l'asma veniva inquadrata come una malattia atopica causata da una sensibilizzazione IgE-mediata nei confronti di diversi stimoli allergenici presenti nell'ambiente esterno (pollini, muffe, acari della polvere) e dall'attivazione di una risposta immunitaria T-helper di tipo 2 (**Th2**).

Negli ultimi anni i pazienti asmatici sono stati tipizzati in base all'età di insorgenza del primo evento asmatico, alle manifestazioni cliniche e a fattori costituzionali e genetici, ed è emersa sempre più l'evidenza che l'asma non deve essere considerato come un'unica malattia, ma come una sindrome complessa che riconosce meccanismi eziopatogenetici di diverso tipo.

Asma, fenotipo ed endotipo

Il **fenotipo** asmatico è l'insieme di tutte le caratteristiche osservabili in un individuo che risultano dall'interazione di uno specifico genotipo con fattori ambientali e di rischio; l'endotipo esprime il pattern biologico sottostante, che agisce attraverso meccanismi infiammatori cellulari e molecolari. Per caratterizzare il paziente asmatico, alla fenotipizzazione clinica si deve affiancare quella biologica espressa dall'endotipo.

La storia della fenotipizzazione dell'asma si è articolata nel tempo sulla base dell'identificazione e tipizzazione di cluster, ovvero fenotipi, diversi. Alcuni ricercatori si sono basati sulla prevalenza dei sintomi o dell'infiammazione e sul contesto clinico nel quale il paziente veniva valutato; altri sulla base di variabili quali sesso, età di insorgenza, BMI, atopia, gravità dei sintomi, impiego di farmaci e risorse sanitarie; le linee guida GINA a loro volta hanno proposto cinque cluster facilmente identificabili:

- asma allergico
- asma non allergico
- asma late-onset
- asma con ostruzione fissa
- asma in soggetti obesi.



Gli **endotipi** vengono definiti sulla base di marcatori molecolari e cellulari specifici che, come per i fenotipi, sono stati progressivamente studiati e descritti. In particolare, si è arrivati a identificare l'endotipo di tipo 2, caratterizzato dalla produzione di interleuchine quali IL-4, IL-5 e IL-13 da parte dei linfociti Th2 o delle cellule linfoidi innate (ILC2); questo endotipo è quello che meglio risponde alle terapie biologiche e ha dato vita a numerose ricerche finalizzate a poterlo riconoscere attraverso marcatori semplici e applicabili nella pratica clinica.

IL-4, IL-5 e IL-13: un ruolo definito

Nell'ambito dell'infiammazione di tipo 2 guidata sia dall'immunità acquisita, principalmente tramite l'intervento dei linfociti T helper di tipo 2 (Th2) CD4+, sia dall'immunità innata, attraverso le cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2), un ruolo patogenetico fondamentale è svolto dalle interleuchine IL-4, IL-13 e IL-5; queste citochine mediano molte delle risposte cellulari implicate nelle manifestazioni patologiche tipiche dell'asma, quali infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori, rimodellamento delle vie aeree. In particolare (**Fig. 1**):

- IL-4 svolge un ruolo chiave nello stimolo alla differenziazione dei linfociti T in senso Th2, che induce la produzione di citochine Th2 quali, oltre alla stessa IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13; IL-4 favorisce anche lo switch isotipico con produzione di IgE;
- IL-4 e IL-13, insieme a IL-5, determinano un aumento dei livelli ematici di eosinofili, mediando la loro migrazione nei tessuti e svolgendo un ruolo centrale nel danno tissutale caratteristico dell'asma;
- IL-4 e IL-13 sono coinvolte nel reclutamento degli eosinofili dal torrente circolatorio ai tessuti; aumentano infatti la sintesi di chemochine quali eotassina-1 e -3, che promuovono la migrazione delle cellule dal vaso al tessuto infiammato, e l'espressione delle molecole di adesione endoteliale, come la molecola di adesione delle cellule vascolari (VCAM)-1;
- nelle cellule epiteliali bronchiali, IL-13 causa una sovraregolazione della sintesi inducibile dell'ossido nitrico (iNOS) e un aumento della produzione e secrezione di muco da parte delle cellule mucipare; influisce inoltre sulla proliferazione/contrattilità della muscolatura liscia delle vie aeree, contribuendo fortemente allo sviluppo di infiammazione e rimodellamento.

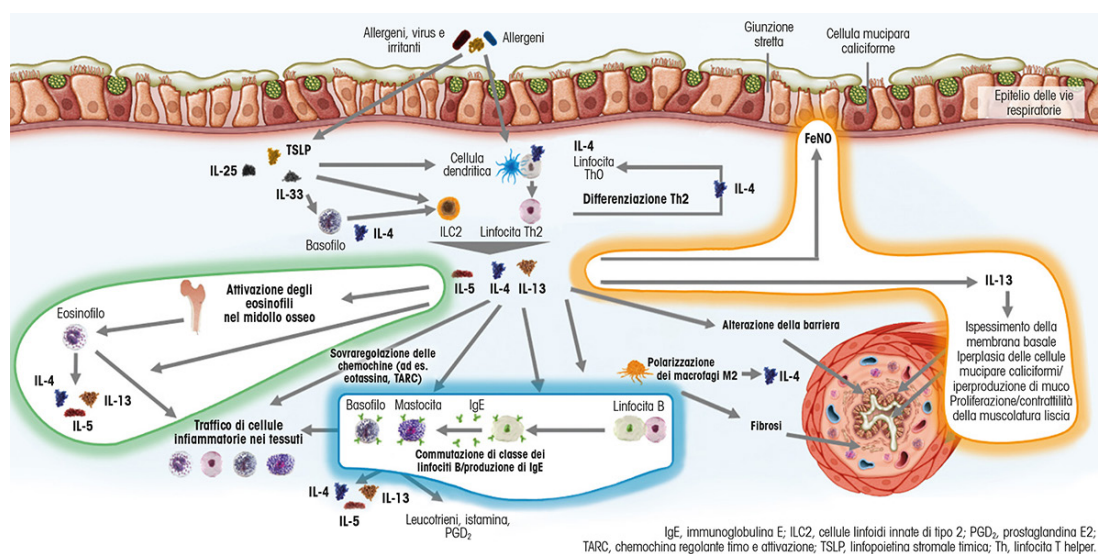


Figura 1. IL-4, IL-13 e IL-5, fattori fondamentali della fisiopatologia dell'asma (mod. da Gandhi NA et al. Nat Rev Drug Discov 2016;15:35-50; Fahy JV. Nat Rev Immunol 2015;15:57-65; Nonaka M et al. Int Arch Allergy Immunol 2010;152:327341; GINA. Diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. 2019).

Infiammazione di tipo 2 e biomarker

Vari biomarker sono stati associati all'infiammazione di tipo 2; particolare importanza rivestono gli eosinofili ematici, le IgE e l'ossido nitrico bronchiale (FeNO), il cui innalzamento si correla all'attività di IL-4, IL-13 e IL-5.

L'**eosinofilia** nel sangue periferico è il principale marcatore di infiammazione Th2-high e di asma difficile da trattare; pazienti con eosinofili ≥ 400 cell/ μ l hanno un rischio più elevato di riacutizzazioni e accessi ospedalieri non programmati, e possono presentare una compromissione della funzione polmonare.

La titolazione delle **IgE** totali e specifiche è fondamentale nell'approccio iniziale al paziente asmatico; la presenza di IgE totali elevate, indipendentemente dalla concomitanza di IgE specifiche, orienta verso una connotazione Th2-high dell'infiammazione sottostante e verso un esordio di tipo allergico della storia asmatica del paziente.

Il **FeNO** esprime la disreattività immunitaria dell'epitelio correlata al fenotipo infiammatorio T2-high (**Fig. 2**).



Figura 2. Fenotipi di asma bronchiale.

Valori di FeNO elevati sono indice di scarso controllo dell'asma; questo marker rappresenta uno strumento non invasivo e di facile misurazione particolarmente utile nella gestione pratica dell'asma grave e può predire una buona risposta alla terapia antinfiammatoria steroidea, fornendo informazioni sulla compliance del paziente (**Tab. 1**).

	Infiammazione eosinofila delle vie aeree	Risposta a steroide inalatorio	In paziente con sintomi asmatici	In paziente senza sintomi asmatici
FeNO <25 ppb	Poco probabile	Poco probabile	Valutare diagnosi alternative	Aderenza ottimale a steroide inalatorio Valutare <i>step down</i>
FeNO 25-50 ppb	Possibile (da valutare nel contesto clinico)	Possibile (da valutare nel contesto clinico)	Aderenza non ottimale o dosaggio terapeutico inadeguato Possibile steroido-resistenza Esposizione allergenica	Aderenza ottimale e adeguato dosaggio terapeutico Proseguire monitoraggio del FeNO
FeNO >50 ppb	Probabile	Probabile	Aderenza non ottimale o dosaggio terapeutico inadeguato Rivedere tecnica inalatoria Possibile steroido-resistenza Esposizione allergenica Aumentato rischio di riacutizzazioni	Aderenza non ottimale o dosaggio terapeutico inadeguato Rivedere tecnica inalatoria

Tabella 1. Principali criteri interpretativi del FeNO



Pur tenendo conto che fattori non legati al tipo di infiammazione delle vie aeree quali età, genere, tabagismo, obesità possono influenzare i valori di FeNO, esso rimane un marcatore altamente attendibile per prevedere la risposta alla terapia corticosteroidica in pazienti asmatici con un processo infiammatorio a componente eosinofila.

Utilizzato insieme ad altri test diagnostici (spirometria, broncoprovocazione, valutazione della cellularità nell'espettorato) il FeNO può rivelarsi particolarmente utile nell'individuazione di fenotipi asmatici (asma grave e non controllato) e può agevolare l'impostazione di una terapia personalizzata con farmaci biologici e il monitoraggio clinico, con conseguente aggiustamento delle dosi di ICS somministrate.

Bibliografia di riferimento

- 2016-GINA - Global Initiative for Asthma - GINA. <https://ginasthma.org/2016-gina/>. Accessed January 19, 2020.
- Bonser L, Erle D. Airway mucus and asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B. *J Clin Med* 2017;6:112.
- Caminati M, Pham D, Bagnasco D, et al. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organization Journal* 2018;11:13.
- Karrasch S, Linde K, Rucker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: A systematic review. *Thorax* 2017;72:109-16.
- Peters M, Wenzel S. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet* 2020;395:371-83.
- Rath N, Raje N, Rosenwasser L. Immunoglobulin E as a biomarker in asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2018;38:587-97.
- Riaz N, Wolden SL, Gelblum DY, et al. Eosinophils in mucosal immune responses. *Mucosal Immunol* 2016;118(24):6072-8.
- Ricciardolo, FLM, Sorbello V, Ciprandi G. FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(1):e1-8.
- Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:473-8.
- Warner JO. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, airway inflammation, and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(2):56-60.

IL PARERE DELLO SPECIALISTA

Ipertensione arteriosa polmonare: dalla teoria alla *real life*

R. Badagliacca

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) raggruppa una serie di patologie che condividono le medesime alterazioni anatomico-patologiche osservate nell'ipertensione polmonare primitiva, che nell'attuale classificazione è denominata ipertensione arteriosa polmonare idiopatica. È una grave forma di ipertensione polmonare precapillare, secondaria a una patologia ostruttiva delle arterie di piccolo calibro (100-150 micron). La patogenesi è multifattoriale: sono state riconosciute alcune mutazioni genetiche (BMPR-2, ALK-1) che possono predisporre allo sviluppo della malattia, ma necessitano della compartecipazione di altri fattori (virali, immunitari, tossine) che danno il via a una proliferazione degli elementi endoteliali e miointimali con un profondo rimodellamento dell'arteriola.

La prevalenza di tutte le forme di IAP può essere stimata tra i 18 e i 70 casi per milione di abitanti, mentre l'incidenza è compresa tra i 2 e i 15 casi per milione di abitanti.

Presentazione clinica

L'ipertensione polmonare si associa a sintomi aspecifici che comprendono, in ordine di frequenza, dispnea (inizialmente da sforzo, nelle forme più gravi a riposo), astenia, dolori precordiali e lipotimia/sincope da sforzo. Questo quadro sintomatologico si può associare a segni obiettivi di ingrandimento ventricolare destro (aumento dell'aria cardiaca, itto epigastrico) con insufficienza relativa della tricuspide (rumore olostolico sulla margino-sternale sinistra in IV spazio intercostale) o suggestivi di ipertensione polmonare (aumento di intensità del II tono sul focolaio della polmonare). L'elettrocardiogramma può presentare segni di prevalenza atriale (onda P polmonare) o ventricolare destra.

Nei casi più avanzati si osservano i segni di insufficienza ventricolare destra: edemi declivi; turgore delle giugulari; epatomegalia, versamento pleurico, cianosi periferica e centrale. All'esame obiettivo polmonare non si apprezzano rumori patologici tranne nei casi in cui è presente una pneumopatia: in questa situazione si potranno rilevare i reperti caratteristici della pneumopatia specifica. Spesso si può rivelare la presenza di un versamento pleurico a destra o bilaterale, segno di una grave insufficienza cardiaca destra.

Dal momento che i sintomi sono aspecifici e la malattia è rara, è estremamente difficile arrivare a una diagnosi precoce. Di solito al momento della diagnosi i pazienti sono in III classe funzionale e presentano i segni clinici dell'insufficienza ventricolare destra. In considerazione che la IAP può svilupparsi in pazienti con malattie sistemiche, è possibile una diagnosi precoce della malattia vascolare polmonare in popolazioni con malattie del connettivo in cui la prevalenza di IAP è intorno al 10%. In questa popolazione, l'utilizzo di programmi di screening è giustificato e prevede l'utilizzo dell'ecocardiografia, integrando la stima della pressione polmonare con parametri morfo-funzionali del ventricolo destro (valutazione semi-quantitativa della dilatazione del ventricolo destro, misura del TAPSE).



Diagnosi

La diagnosi di IAP viene posta per esclusione delle altre forme di IP. La storia clinica ha un'importanza rilevante (la presenza di una pneumopatia o cardiopatia nota o di embolia polmonare recente orienta verso altre forme di IP), ma la diagnosi deve essere confermata da un iter diagnostico che prevede l'esecuzione di:

- prove di funzionalità respiratoria e TC ad alta risoluzione per escludere le forme secondarie a pneumopatia (II gruppo);
- ecocardiogramma mirato allo studio delle sezioni sinistre per escludere le forme secondarie a patologie del cuore sinistro (III gruppo);
- scintigrafia polmonare perfusoria o ventilo-perfusoria e angio-TC per escludere le forme secondarie a embolia polmonare (IV gruppo).

Deve infine essere eseguito un esame emodinamico completo da test di vasoreattività che permette di identificare con precisione il tipo di IP (pre- o post-capillare) e di valutare importanti parametri prognostici (indice cardiaco, pressione atriale destra). Una volta giunti alla diagnosi, è necessario eseguire ulteriori esami che permettano di identificare se è una forma di ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o associata a:

- malattie del connettivo (pattern autoanticorpale);
- infezioni da HIV (test HIV);
- cardiopatia congenita (ecocardiogramma con contrasto per la valutazione di shunt, ecocardiografia transesofagea per una migliore definizione anatomica del difetto);
- cirrosi epatica (ecografia epatica, splenica, flussimetria vena porta per rilevare ipertensione portale).

Infine, non bisogna dimenticare di raccogliere un'approfondita anamnesi familiare per escludere una forma di IAP trasmessa su base genetica.

Prognosi

La popolazione affetta da IAP è assai eterogenea, ma la prognosi dei pazienti può essere complessivamente riconducibile alla gravità della compromissione di circolo, alla conseguente disfunzione ventricolare destra e alla gravità delle patologie sistemiche nelle forme "associate". Dal momento che la diagnosi è spesso tardiva, la prognosi è infausta a breve termine, con una sopravvivenza media a 5 anni di circa il 50-40%, nonostante le terapie specifiche disponibili. La peggiore sopravvivenza si ha nei pazienti con le forme associate a malattie del connettivo, mentre le forme associate a patologie congenite cardiache e ad HIV hanno la migliore sopravvivenza. I pazienti con le forme idiopatiche/ereditarie hanno una sopravvivenza intermedia.

Quanto detto vale per le diverse popolazioni considerate complessivamente, ma all'interno di ogni gruppo è possibile stratificare la prognosi del paziente in relazione alla clinica, alla tolleranza allo sforzo, all'imaging cardiologico, al pattern neuro-ormonale e infine all'emodinamica invasiva. Tale assetto prognostico può essere schematizzato in 3 livelli valutativi, come descritto di seguito.

1. Valutazione dello stato funzionale

La classe NYHA è un importante indice prognostico (i pazienti in classe NYHA I-II hanno una sopravvivenza nettamente migliore dei pazienti in classe III-IV). Anche il test del cammino dei 6 minuti dà importanti informazioni prognostiche: in linea generale, sembra più importante riuscire a ottenere sotto terapia un miglioramento della distanza percorsa oltre una certa soglia (intorno a 400 m), piuttosto che incrementare la stessa di un certo numero di metri; nello specifico, se si vuole far riferimento all'evidenza riportata in letteratura, una distanza percorsa inferiore ai 330 m in condizioni basali e inferiore a 380 m dopo trattamento

terapeutico ha dimostrato avere un significato prognostico negativo.

Lo stesso tipo di stratificazione è possibile con il test da sforzo cardiopolmonare. I parametri predittivi di una prognosi infausta sono un consumo di O_2 al picco dell'esercizio inferiore a 10,4 ml/kg/min e il mancato incremento della pressione sistolica sistemica al di sopra dei 120 mmHg. Anche l'efficienza respiratoria valutata come VE/VCO_2 ha dimostrato di avere un ruolo prognostico, rispecchiando il grado di mismatch ventilazione/perfusione a livello polmonare.

2. Valutazione della compromissione ventricolare destra

I parametri emodinamici più strettamente correlati con la sopravvivenza sono da un lato quelli correlati direttamente o indirettamente alla capacità del ventricolo di garantire una gittata sistolica adeguata, come l'indice cardiaco, la PAP media e la saturazione di O_2 del sangue venoso misto, dall'altro quelli correlati all'aumento delle pressioni di riempimento ventricolari, come la pressione atriale destra. Inoltre, anche l'assenza di una risposta vasodilatatoria al test acuto rappresenta un importante fattore prognostico, riflettendo la capacità funzionale residua del circolo polmonare.

I parametri di imaging (ecocardiografici e di RMN) che hanno importanza prognostica sono riconducibili:

- alle modificazioni morfologiche del ventricolo secondarie all'aumento del post-carico:
 - dimensioni del ventricolo destro (area in proiezione apicale, volumi e massa);
 - indice di eccentricità del ventricolo sinistro (rapporto tra i due diametri in asse corto parasternale); normalmente tale indice è uguale a 1; quando il ventricolo destro ingrandendosi disloca il setto interventricolare verso sinistra, uno dei due diametri si accorcia e il loro rapporto cresce;
- alle modificazioni morfologiche secondarie all'aumento delle pressioni di riempimento ventricolari destre:
 - presenza di versamento pericardico;
 - dimensioni dell'atrio destro (area e volumi);
 - funzione diastolica ventricolare destra;
- alle modificazioni funzionali del ventricolo destro secondarie all'*afterload mismatch*:
 - parametri di funzione sistolica ventricolare destra (frazione d'accorciamento delle aree, frazione d'iezione, velocità di contrazione, strain, accoppiamento ventricolo-arterioso).

3. Valutazione dei parametri bioumorali

Un aumento dei livelli plasmatici di BNP (*brain natriuretic peptide*) ha un significato prognostico sfavorevole in quanto riflette un aumento delle pressioni di riempimento ventricolari destre, così come un aumento anche lieve delle troponine, riflettendo uno stato di sofferenza miocardica secondaria all'*afterload mismatch*.

I parametri appena esposti sono soltanto i principali, e il ruolo di nuovi parametri legati a uno dei 3 livelli di valutazione è in costante crescita da parte della comunità scientifica internazionale.

Trattamento della IAP idiopatica e delle forme associate

La terapia della IAP è rivolta al trattamento dei segni di insufficienza di circolo, al miglioramento dell'emodinamica attraverso una riduzione delle resistenze vascolari polmonari e al trattamento della patologia eventualmente "associata".

Nel 2015 sono state pubblicate le ultime linee guida ESC/ERS sul trattamento specifico dell'ipertensione arteriosa polmonare.



Terapia standard

La terapia medica è imperniata sul trattamento dei segni dell'insufficienza congestizia e prevede l'uso di diuretici (furosemide, spironolattone) e digitale.

L'impiego dei diuretici ad alte dosi deve essere condotto con stretto controllo degli elettroliti e della funzione renale (possibilità di iponatriemie e di insufficienza prerenale).

L'uso degli ACE-inibitori, ampiamente impiegati nell'insufficienza ventricolare sinistra, è controverso per il rischio di vasodilatazione sistemica e ipotensione, soprattutto nelle forme più gravi, in cui la pressione sistemica è mantenuta da un'intensa attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA). Per ridurre gli effetti dell'attivazione dell'asse RAA è possibile utilizzare un antialdosteronico (spironolattone, canrenoati).

L'impiego degli anticoagulanti orali è controverso; studi retrospettivi su ampi registri documentano dati discordanti sull'utilità di un trattamento anticoagulante orale nei pazienti con forme di IAP idiopatiche/familiari, mentre concordano sull'inutilità nei pazienti con forme associate a malattie del connettivo.

Per quanto riguarda i calcio-antagonisti, questi possono essere utilizzati solo nei casi con IAP che siano responsivi a un test acuto di vasodilatazione con ossido nitrico per via inalatoria, ovvero i pazienti che presentano una riduzione della pressione media polmonare di almeno 10 mmHg e con il raggiungimento di valori al di sotto dei 40 mmHg. Rientra in questi criteri circa il 5% dei pazienti con IAP idiopatica. I calcio-antagonisti indicati nella terapia a lungo termine sono nifedipina, amlodipina e diltiazem. Le dosi utilizzate nel trattamento della IAP devono, tuttavia, essere più alte di quelle comunemente utilizzate per il trattamento dell'ipertensione arteriosa sistemica (120-240 mg/die per nifedipina, 20 mg per amlodipina, 120-600 mg/die per diltiazem).

L'ossigenoterapia è indicata nei pazienti con ipossia a riposo ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg o $\text{SaO}_2 < 90\%$), fatta eccezione per i pazienti con cardiopatie congenite, in cui l'indicazione è più restrittiva e personalizzata.

Farmaci specifici per la IAP

La ricerca farmacologica si è sviluppata grazie al progressivo aumento delle conoscenze patogenetiche delle forme di IAP ed è stata indirizzata allo sviluppo di farmaci che tendono a correggere l'alterata funzione endoteliale, considerata centrale nello sviluppo della malattia. I meccanismi patogenetici che sono stati considerati come possibili obiettivi sono:

- la correzione del deficit di prostaciclina (prostanoidi: epoprostenolo, treprostinil, iloprost);
- l'antagonismo degli effetti negativi dell'endotelina (antagonisti recettoriali dell'endotelina: bosentan, ambrisentan, macitentan);
- la correzione del deficit di ossido nitrico (NO) (inibitori della fosfodiesterasi-5: sildenafil, tadalafil; stimolatori della guanilato ciclastasi solubile: riociguat).

Strategie terapeutiche nella IAP

Fino a pochi anni fa, la strategia terapeutica nella IAP era di iniziare un singolo farmaco e aggiungerne un secondo in caso di peggioramento clinico. In seguito ad alcuni studi, che hanno mostrato la scarsa efficacia dei prostanoidi iniziati in una fase molto avanzata di malattia (classe funzionale NYHA/WHO IV), è stato proposto un approccio terapeutico basato su obiettivi da raggiungere. Gli obiettivi del trattamento della IAP sono di portare il paziente su un profilo di rischio migliore (potenzialmente basso), valutando molteplici parametri clinico-strumentali e adattando la terapia al singolo paziente. In accordo con le linee guida ESC/ERS, la strategia terapeutica attuale è di iniziare con singolo farmaco o con una combinazione di 2 farmaci insieme, a seconda del profilo di rischio del paziente, e di rivalutare il trattamento dopo 4-6 mesi. Nel caso in cui il paziente non raggiunga gli obiettivi terapeutici predefiniti si aggiunge un secondo o un terzo farmaco.

Lo stretto follow-up dei pazienti affetti da IAP è un punto critico. Infatti, come diversi studi dimostrano,

nei pazienti trattati in monoterapia con farmaci orali, dopo un periodo iniziale di miglioramento, si assiste frequentemente a un successivo peggioramento clinico, con la necessità di iniziare una terapia di combinazione orale o parenterale (approccio sequenziale o “add-on”). Alcune combinazioni di farmaci orali nell’approccio sequenziale hanno una maggiore evidenza scientifica rispetto ad altre, anche se non è ancora chiaro quale regime terapeutico sia più vantaggioso per ciascuna tipologia di paziente, in quanto mancano studi di confronto. In particolare, l’aggiunta di riociguat a un inibitore recettoriale dell’endotelina (prevalentemente bosentan) ha dimostrato di migliorare le condizioni cliniche ed emodinamiche dei pazienti, mentre l’aggiunta di macitentan a sildenafil o tadalafil, così come l’aggiunta di selexipag (agonista del recettore delle prostaciline) a un inibitore recettoriale dell’endotelina o a un inibitore della fosfodiesterasi 5, hanno dimostrato di poter migliorare un endpoint combinato di morbi-mortalità a lungo termine. È fondamentale sottolineare come la buona sopravvivenza a lungo termine dei pazienti che iniziano una monoterapia orale è subordinata a un corretto follow-up con periodica valutazione del profilo di rischio del paziente. L’utilizzo dei prostanoidi parenterali (epoprostenolo ev e treprostinil sc) non deve essere ritardato nei pazienti in terapia orale che continuano ad avere un profilo di rischio medio-alto. Infatti, è stato più volte dimostrato come l’inizio di un prostanoidi parenterale in ritardo o in condizioni di urgenza, piuttosto che in elezione, influisce negativamente sulla prognosi del paziente. Queste osservazioni sollevano delle riflessioni sull’utilizzo della terapia orale in Centri non esperti che potrebbe ritardare l’uso appropriato e tempestivo dei prostanoidi.

Nelle ultime linee guida ESC/ERS viene evidenziato come in pazienti in classe funzionale NYHA/WHO II/III sia preferibile iniziare direttamente una terapia di combinazione con due farmaci orali qualora il profilo di rischio sia basso o intermedio (approccio “upfront”). La maggiore evidenza per questo approccio più aggressivo deriva dalla combinazione di ambrisentan 10 mg con tadalafil 40 mg, in quanto ha dimostrato di migliorare l’endpoint combinato di morbi-mortalità a lungo termine.

Per i pazienti in classe IV o III con instabilità emodinamica (indice cardiaco e pressione atriale destra) l’unico approccio consigliato consiste in una terapia combinata “upfront” che preveda l’utilizzo di prostanoidi parenterali in combinazione con 1-2 farmaci orali.

È importante sottolineare che nella IAP i prostanoidi parenterali rappresentano i farmaci più potenti attualmente a disposizione, anche se il loro utilizzo nella pratica clinica è a volte limitato dagli effetti collaterali sistemici e dalla complessa gestione legata ai sistemi di infusione.

Un bridge all’utilizzo dei prostanoidi parenterali può essere rappresentato dalla somministrazione inalatoria di iloprost, un analogo stabile della prostaciclina che ha dimostrato la sua efficacia terapeutica nei pazienti con IAP sia in monoterapia sia in combinazione con altri farmaci specifici orali, tra cui bosentan. Iloprost per via inalatoria è somministrato tramite appositi nebulizzatori che sono di più facile gestione rispetto alle pompe portatili per l’infusione continua endovenosa o sottocutanea dei prostanoidi. Il device fornisce alle particelle proprietà fisiche tali da consentire al principio attivo di raggiungere la barriera alveolo-capillare, favorendone gli effetti locali e limitando quelli sistemici. D’altra parte, la breve emivita del farmaco impone la necessità di multiple inalazioni giornaliere (6-9, di circa 3 minuti l’una con i dispositivi di ultima generazione), che possono tuttavia ridurre la compliance del paziente e di conseguenza l’efficacia del trattamento.

Nel corso degli anni, l’evoluzione tecnologica ha portato allo sviluppo di inalatori sempre più performanti: dai nebulizzatori jet siamo passati a quelli a ultrasuoni, per arrivare infine a quelli mesh, di ultima generazione, in cui l’aerosol è generato attraverso la vibrazione di un cristallo piezoelettrico indotta da elettricità. Ciò ha reso i dispositivi per inalazione più piccoli e silenziosi, migliorando la compliance dei pazienti.

Terapie interventistiche e chirurgiche

Nei casi di IAP refrattari alla terapia medica si può tentare in casi selezionati una settostomia atriale con palloncino nel corso di una procedura di cateterismo cardiaco. Questo trattamento palliativo ha lo scopo di ridurre il sovraccarico delle sezioni destre e di consentire un adeguato ritorno venoso a livello delle sezioni



sinistre. L'intervento viene effettuato con la tecnica del cateterismo trans-settale utilizzando palloni da valvuloplastica di grandezza crescente, cercando di ottenere uno shunt destro-sinistro senza desaturazioni eccessive (si cerca di mantenere una saturazione arteriosa intorno al 90%). Si ottiene una riduzione significativa delle pressioni atriali destre e un aumento della portata sistemica tale da controbilanciare la desaturazione con conseguente aumento del trasporto di O₂ in periferia.

In tutte le forme di IP grave il trapianto polmonare rappresenta l'ultima opzione quando la terapia medica non è efficace. In considerazione dei lunghi periodi di attesa, è importante mettere precocemente i pazienti in lista, soprattutto nel caso abbiano iniziato terapia con prostanoidi parenterali (epoprostenolo o treprostinil). L'intervento viene solitamente eseguito come trapianto singolo nei soggetti più anziani e come trapianto bilaterale sequenziale nei soggetti più giovani. L'intervento risulta efficace in termini di miglioramento emodinamico immediato e a lungo termine e di prestazioni funzionali.

Il trapianto cuore-polmone è indicato solo nelle forme di IP con cardiopatie congenite quando il difetto cardiaco non sia correggibile nel corso dell'intervento.

A cura di

Roberto Badagliacca

I Cattedra di Cardiologia

Sapienza Università di Roma

Bibliografia di approfondimento

- Naeije R, Vizza CD. Current perspectives modern hemodynamic evaluation of the pulmonary circulation. Application to pulmonary arterial hypertension and embolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J.* 2005; 6:784-8.
- Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:1463-82.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
- Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho MP, Naeije R, Adnot S. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2002; 20:1559-72.
- McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2004; 126:145-345.
- Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G. Comparative Analysis of Clinical Trials and Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:815-885.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015; 46(4):903-75.
- Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al; AMBITION Investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373:834-44.
- Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53:1801889.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141: 354-362.
- Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017; 50(2):1700740.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017; 50(2):1700889.
- Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39:4175-81.
- Farber HW, Benza RL. Risk assessment tools in pulmonary arterial hypertension. Prognosis for prospective trials? *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197:843-5.
- Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J.* 2014; 43:1691-7.
- D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2020; 157:376-83.
- Badagliacca R, Papa S, Matsubara H, et al. The importance of right ventricular evaluation in risk assessment and therapeutic strategies: raising the bar in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2020; 301:183-9.

Eventi di più comune riscontro in corso di collaborazione con Sintesi InfoMedica *

MUTAZIONI CREATIVE



IPERVISIONE STRATEGICA



EUFORIA DA SUCCESSO



* Data on file Sintesi Infomedica 2000-2018
ATTENZIONE. Gli effetti sono dose-dipendente e non transitori

INTOLLERABILMENTE EFFICACI

Siamo un'agenzia di comunicazione specializzata nell'area Healthcare; sviluppiamo strategie di informazione e formazione scientifica e le supportiamo attraverso un'ampia gamma di prodotti e servizi.

Siamo un team di professionisti con storie ed esperienze diverse, che condividono le proprie competenze per creare progetti innovativi di elevata qualità scientifica.

Siamo dei buoni ascoltatori e dei partner flessibili; rispondiamo in modo rapido alle richieste dei nostri clienti grazie a una struttura agile ed esperta.

Siamo una realtà nata e cresciuta in Italia, ma ci avvaliamo di specialisti internazionali per far parlare i nostri progetti in tutte le lingue.

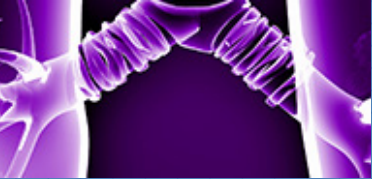
Siamo così. Prendeteci, sul serio.

Sintesi
InfoMedica

Soluzioni integrate per la
comunicazione medico-scientifica

Via Brembo, 27 - 20139 Milano (Italia)
Tel. +39 02 56665.1

www.sintesi-infomedica.it - info@sintesiinfomedica.it



Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI) - Tel. +39 02 56665.1

