

# DIAGNOSTICA



BIMESTRALE DI INFORMAZIONE E AGGIORNAMENTO MEDICO

N. 3 - 2014

- ▶ Storia dell'alimentazione infantile
- ▶ Sull'arterite temporale
- ▶ Anemia sideropenica: un problema nascosto





**BIOS S.P.A. - STRUTTURA SANITARIA POLISPECIALISTICA**

00197 ROMA - VIA D. CHELINI, 39

**DIRETTORE SANITARIO: DOTT. FRANCESCO LEONE**

**APERTO TUTTO L'ANNO. ANCHE IL MESE DI AGOSTO**

**PER INFORMAZIONI SU TUTTI I SERVIZI E PRENOTAZIONI: INFO CUP 060809641**

**SISTEMA QUALITÀ CERTIFICATO UNI EN ISO 9001:2008**



**CUP CENTRO UNIFICATO DI PRONTAZIONE 06 809641**



**info@bios-spa.it**



**www.bios-spa.it**



**FAX - 06 8082104**

### **DIAGNOSTICA DI LABORATORIO**

Direttore Tecnico  
**Dott. Francesco Leone**

**ANALISI CLINICHE ESEGUITE CON  
METODICHE AD ALTA TECNOLOGIA**

- **Prelievi domiciliari**
- **Laboratorio di analisi in emergenza (DEAL) attivo 24h su 24h - 365 giorni l'anno** con referti disponibili di norma **entro 2 ore** dal ricevimento del campione presso la struttura

### **DIAGNOSTICA PER IMMAGINI**

Direttore Tecnico  
**Prof. Vincenzo Di Lella**

Direttore Sanitario  
**Dott. Francesco Leone**

#### **DIAGNOSTICA RADIOLOGICA \***

- **Radiologia generale tradizionale e digitale\***
- **Ortopanoramica dentale digitale\***
- **TC CONE BEAM**
- **Senologia**
- **Tc multistrato**
- **R.M.N. (Risonanza magnetica nucleare)**
- **Dentascan**
- **Mineralometria ossea computerizzata (M.O.C.)**

#### **DIAGNOSTICA ECOGRAFICA**

- **Ecografia internistica:** singoli organi e addome completo
- **Diagnostica ecografica cardiologica e vascolare:**

Ecocardiogramma, Ecocolordoppler

- **Ecografia ginecologica:** sovrapubica, endovaginale
- **Ecografia ostetrico-ginecologica in 3D e 4D di ultima generazione:**
  - Translucenza nucale o plica nucale
  - Ecografia morfologica
  - Flussimetria
- **Ecografie pediatriche**

### **DIAGNOSTICA SPECIALISTICA**

Direttore Sanitario  
**Dott. Francesco Leone**

- **Allergologia**
- **Andrologia**
- **Angiologia**
- **Audiologia**
- **Cardiologia**
- **Dermatologia**
- **Diabetologia e malattie del ricambio**
- **Diagnostica specialistica pediatrica**
- **Dietologia**
- **Ematologia**
- **Endocrinologia**
- **Gastroenterologia**
- **Genetica medica - Diagnosi prenatale**
- **Ginecologia - Ostetricia**
- **Immunologia clinica**
- **Medicina dello Sport**
- **Medicina interna**
- **Nefrologia**
- **Neurologia**
- **Oculistica**
- **Odontoiatria**
- **Oncologia medica**

- **Ortopedia**
- **Ostetricia - Ginecologia**
- **Otorinolaringoiatria**
- **Pneumologia**
- **Psicologia clinica**
- **Reumatologia**
- **Urologia**

### **CENTRI E SERVIZI MULTIDISCIPLINARI**

Direttore Sanitario  
**Dott. Francesco Leone**

- **Check-up personalizzati**
  - **mirati:** sui principali fattori di rischio
  - **veloci:** nell'arco di una sola mattinata
  - **Convenzioni con le aziende**
- **Servizio diagnostica rapida con referti e diagnosi in 24-48 ore**
- **Centro Antitrombosi: monitoraggio e counseling del paziente in terapia antitrombotica**
- **Centro per la diagnosi e cura dell'ipertensione**
- **Centro per lo studio, la diagnosi e la cura del diabete**
- **Centro per lo studio delle cefalee**
- **Servizio di Medicina e Biologia della riproduzione:** Studio dell'infertilità di coppia, fecondazione assistita di I livello
- **Servizio di diagnostica pre- e post-natale, Monitoraggio della gravidanza**
- **Servizio di andrologia e prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse**
- **Servizio vaccinazioni**

\* In regime di accreditamento per tutti gli esami previsti dal SSR



## L'EDITORIALE

**Poliovirus e MERS-CoV: una strategia di contenimento a tempo pieno**

2



## Storia dell'alimentazione infantile

*Giorgio Pitzalis*

3



## MIXING

A cura di *Alessandro Ciammaichella*

6



## Anemia sideropenica: un problema nascosto

*Laura Forte*

8



## A TUTTO CAMPO

### Le droghe

*Mario Pezzella*

12



## IL PUNTO

**L'otite media nel bambino: una seria complicanza dei raffreddamenti**

*Massimo Cervellini - Angelo Rollo*

18



## NOVITÀ PER IL MEDICO

**Kappa e lambda: per un monitoraggio utile**

*Barbara De Paola - Paolo Macca*

23



## IMPARARE DALLA CLINICA

### Sull'arterite temporale

*Lelio R. Zorzin - Silvana Francipane*

24



## LEGGERE LE ANALISI

**La risposta immunitaria e la pratica clinica**

*Giuseppe Luzi*

27



## FROM BENCH TO BEDSIDE

a cura di *Maria Giuditta Valorani*

30

### Direttore Responsabile

*Fernando Patrizi*

### Direzione Scientifica

*Giuseppe Luzi*

### Segreteria di Redazione

*Gloria Maimone*

### Coordinamento Editoriale

*Licia Marti*

### Comitato Scientifico

*Armando Calzolari*

*Carla Candia*

*Vincenzo Di Lella*

*Francesco Leone*

*Giuseppe Luzi*

*Gilardo Novelli*

*Giovanni Peruzzi*

*Augusto Vellucci*

*Anneo Violante*

### Hanno collaborato a questo numero:

*Massimo Cervellini, Alessandro Ciammaichella, Barbara De Paola, Laura Forte, Silvana Francipane, Giuseppe Luzi, Paolo Macca, Mario Pezzella, Giorgio Pitzalis, Angelo Rollo, Giuditta Valorani, Lelio R. Zorzin.*

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

### Direzione, Redazione, Amministrazione

BIOS S.p.A. Via D. Chelini, 39

00197 Roma Tel. 06 80964245

info@bios-spa.it

### Grafica e Impaginazione

*Vinci&Partners srl*

### Impianti e Stampa

*ArtColorPrinting srl*

*via Portuense, 1555 - 00148 Roma*

Edizioni BIOS S.p.A.

Autorizzazione del Tribunale di Roma:

n. 186 del 22/04/1996

In merito ai diritti di riproduzione la BIOS S.p.A. si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non sia stato possibile reperire la fonte

Pubblicazione in distribuzione gratuita.

Finito di stampare nel mese di giugno 2014

BIOS S.p.A.

Struttura Sanitaria Polispecialistica

Via D. Chelini, 39 - 00197 Roma

Dir. Sanitario: dott. Francesco Leone

CUP 06.809.641

*Un punto di forza per la vostra salute*

Gli utenti che, per chiarimenti o consulenza professionale, desiderano contattare gli autori degli articoli pubblicati sulla rivista Diagnostica Bios, possono telefonare direttamente alla sig.ra Pina Buccigrossi al numero telefonico 06 809641.

## ■ POLIOVIRUS E MERS-CoV: UNA STRATEGIA DI CONTENIMENTO A TEMPO PIENO

Giuseppe Luzi

Nuovi e “vecchi” virus entrano in gioco in questo complesso 2014 ricordandoci ancora una volta come sia necessario a livello istituzionale / professionale, e nell’ambito dei mass-media, avere in tempo reale informazioni corrette ed efficaci. Il 5 maggio 2014 un comunicato dell’Organizzazione Mondiale della Sanità decreta l’allarme per il rischio poliomielite: tra tutti gli Stati dove attualmente la malattia è presente (Camerun, Guinea equatoriale, Etiopia, Nigeria, Somalia, Afghanistan, Pakistan, Siria e Israele) alcuni hanno esportato il virus nei primi mesi dell’anno, periodo climaticamente sfavorevole per la trasmissione della malattia. Il fenomeno si è verificato in Asia, dal Pakistan all’Afghanistan, in Africa dal Camerun alla Guinea, in Medio Oriente dalla Siria all’Iraq. La poliomielite è una malattia infettiva causata dai virus appartenenti alla famiglia degli enterovirus (a RNA). Si trasmette per via-orofecale e colpisce i neuroni motori del midollo spinale.

La paralisi flaccida si manifesta in circa 1 caso su 200. L’introduzione del vaccino (Sabin, Salk) ha cambiato da oltre 50 anni radicalmente il quadro epidemiologico. In Italia l’ultimo caso è stato segnalato nel 1982. Attualmente però l’eradicazione della malattia, come prospettiva strategica, è stata spostata al 2018. Perché allora l’allarme globale? Perché non esiste una cura per la polio, e i farmaci noti possono limitare soltanto i sintomi. L’unica arma efficace è il vaccino. Il problema ai nostri giorni riguarda le segnalazioni di patologia che, secondo l’OMS, nel 60% dei casi derivano da importazione.

Questo vuol dire che l’intervento va considerato sia nei paesi che hanno esportato i casi (in particolare Pakistan, Camerun e Siria), sia nelle nazioni considerate polio-free, come si verifica per l’Europa. Nei paesi esportatori sono previsti interventi per i residenti e per i viaggiatori che restano oltre le quattro settimane, mentre nei paesi polio-free si può stare abbastanza tranquilli ma non con piena sicurezza statistica.

In pratica se la popolazione è vaccinata oltre una certa soglia, accade che anche i non vaccinati vengano “protetti”, ma la copertura vaccinale deve essere ampiamente estesa e bisogna impedire che i bambini non vengano vaccinati con la errata convinzione che “tanto il problema” non esiste. Infatti il non vaccinare i bambini significa “diluire” la sicurezza statistica e facilitare di nuovo la diffusione del virus. Sappiamo che una sorta di oscurantista propaganda antivaccinazione (non solo per la polio) è diffusa in tutto il mondo e bisogna dare sempre informazioni adeguate per impedire che pregiudizi possano causare seri problemi in grado di ritardare il progetto di eradicazione della polio.

È un “fatto” di grandi numeri e di grandi drammi familiari. Forse sarebbe utile far vedere qualche documentario o qualche foto di persone colpite dalla paralisi poliomielitica: per es. vivere in polmone “d’acciaio”, sostanzialmente attaccati ad una macchina. Immagini fortunatamente desuete, da documentario, ma non del tutto archiviabili.

E non dimentichiamo il virus della SARS, o meglio, un suo parente stretto chiamato MERS (Middle East Respiratory Syndrome-Virus): una new entry. Segnalato per la prima volta nel settembre 2012 in Arabia Saudita que-

sto virus, sebbene meno contagioso di quello che causa la SARS, ha una letalità tre volte più elevata (30%). Si tratta di un coronavirus originariamente isolato in un saudita di 60 anni affetto da polmonite e insufficienza renale. Il nome esatto secondo una classificazione di esperti è MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus). Sono noti due generi di pipistrelli come serbatoi, ma non è chiara l’origine animale in pipistrelli africani, europei e americani.

Secondo uno studio serbatoi finali del virus potrebbero essere, oltre ai pipistrelli, i cammelli, il latte di cammello, datteri e capre. Le caratteristiche del MERS-CoV rendono il virus con alto tropismo per le cellule epiteliali bronchiali prive di cilia (circa un anno fa è stata pubblicata la componente glicoproteica bersaglio del virus). Non tutto è noto su questo virus e il periodo di incubazione si aggira tra 7-8 giorni e 12 giorni (di solito inferiore a due settimane).

Tra i sintomi si ricordano in particolare mialgie, insufficienza respiratoria acuta grave, insufficienza renale acuta. L’Arabia Saudita è il Paese più colpito. Il virus, contratto nella penisola arabica, è stato poi trasportato dai malati in altre regioni del mondo. Ci sono stati casi in Francia, Regno Unito e Egitto. Il 2 e 11 maggio 2014 due casi di MERS sono stati segnalati in USA. Si tratta di due individui che non hanno legami tra loro, entrambi viaggiatori provenienti dall’Arabia Saudita.

Quale insegnamento trarre da queste due esperienze, quella culturalmente e storicamente nota della lotta ai poliovirus e quella di più recente acquisizione su MERS-CoV? Innanzi tutto il primo punto riguarda la necessità di un monitoraggio continuo; siamo ben consapevoli dei milioni di spostamenti che veicolano cittadini di tutto il mondo in poche ore da un territorio a rischio verso altra destinazione; siamo ben consapevoli che per un vaccino che ha funzionato e che funziona, c’è sempre il rischio che informazioni superficiali e in cattiva fede possano ridurre i benefici; siamo ben consapevoli che soltanto una rete di controllo e la disponibilità di attendibili indicatori clinici e di laboratorio possono fornire uno strumento epidemiologico efficace e clinicamente adeguato per le nuove emergenze prevedibili.

Quindi la conclusione è semplice: 1) utilizzare rapidamente le informazioni che arrivano nei grandi sistemi di controllo e di politica sanitaria (O.M.S. e aree note di sorveglianza territoriale); 2) informare i medici in tempo reale, soprattutto nelle aree specialistiche o di medicina generale, medici che devono acquisire le informazioni derivate spesso da discipline di confine, tra ricerca e ricaduta clinica; 3) controllare le informazioni che vengono trasmesse dai mass-media.

Talora queste informazioni hanno fornito un grande contributo per diffondere in un pubblico vasto le conoscenze e le acquisizioni necessarie per comportamenti adeguati, ma in alcuni casi, anche per motivi ideologici e politici, una stessa notizia può essere fornita in una cornice ambigua e “orientata”. Nell’era web, quando internet è parte integrante del nostro vissuto quotidiano, il rischio di un sovraccarico di informazioni può generare danni gravi come quelli derivanti da un difetto di conoscenza. ■

## STORIA DELL'ALIMENTAZIONE INFANTILE

Giorgio Pitzalis



**Adrasteia e la capra Amáltheia con il piccolo Zeús.**  
Dipinto di Ignaz Stern (1679-1748).  
Bibliothèque des Arts Decoratifs,  
Parigi (Francia).

*“Non c’è, per nessuna comunità, investimento migliore che mettere latte dentro ai bambini”.*  
(W. Churchill)

Nel passato remoto l’unico alimento per il neonato dell’uomo è stato il latte di donna, almeno fino alla domesticazione dei primi mammiferi (15.000 - 10.000 a.C.). Di questo uso troviamo numerosi ricordi nei miti antichi da Zeus allevato con latte di capra, al figlio di Ercole Telefo alimentato con latte di cerva, ai nostri Romolo e Remo allattati dalla lupa, fino ai bambini allattati direttamente dalle capre nel lazzeretto di Milano nel XVII secolo, come ricorda il Manzoni. Dobbiamo arrivare alla metà del ‘700 per trovare i primi tentativi per l’impiego razionale del latte degli animali nei bambini lattanti in base al diverso volume del coagulo, che consigliavano nell’ordine, dopo quello di donna, il latte d’asina, di capra, di vacca e di pecora.

Nel secolo scorso le ricerche chimiche hanno permesso un’impostazione più scientifica del problema e le prime modifiche mirate sul latte vaccino (LV) per il lattante umano. Alla fine del

1800 erano già chiari i concetti di fabbisogno calorico e proteico, di quoziente energetico, di sostituzione isodinamica degli alimenti e della loro diversa azione dinamico-specifica (oggi: termogenesi indotta dalla dieta), dell’importanza della sterilizzazione del latte vaccino. La prima metà del XX secolo è caratterizzata da una migliore conoscenza della composizione degli alimenti, dalla scoperta del diverso valore degli aminoacidi e dei grassi (essenziali o non), dalla preparazione del LV in polvere su scala industriale, dalla scoperta di tutte le vitamine, dal passaggio dal concetto di alimentazione come digestione a quello di nutrizione, dal diffondersi delle misure igieniche e di conservazione degli alimenti in generale.

I tentativi di produrre un alimento sostitutivo del latte umano hanno preceduto di gran lunga le nostre conoscenze sui bisogni nutrizionali del lattante e del bambino, come pure l’identifica-

zione dei nutrienti essenziali. Sempre nel 1800 assistiamo a una serie di manipolazioni e lavorazioni del latte vaccino che si ripercuotono sui consumi dei bambini, come appare di seguito:

- 1835 LV condensato (Newton)
- 1848 Formula di Meigs (USA)
- 1855 LV in polvere (Grimsdale), su scala industriale ai primi del '900
- 1856 LV condensato + zucchero (Borden)
- 1867 L'alimento "perfetto" di Liebig 1880 LV bollito di Budin
- 1883 LV evaporato (Myenberg)

A cavallo degli ultimi due secoli numerose sono le proposte da parte dei pediatri, specie delle scuole tedesche, di nuove tecniche per creare un latte adatto al lattante:

- Latte-panna di Biedert o Ramogen 1890
- Latte "umanizzato" di Winter-Vieger 1893
- Latte di Gärtner 1894
- Latte predigerito di Backhaus (con tripsina e labfermento) 1896
- Latte di Voltmer (con fermenti pancreatici)
- Latte albuminoso di Rieth (con albume d'uovo)
- Latte di Hempel-Lehmann (con lattosio e ferro)
- Latte proteico o Eiwei milch di Finkelstein e Meyer 1910
- Latte "materno" artificiale di Friedenthal 1914
- Buttermehlnahrung (alimento burrofarinoso) di Czerny 1918

Il concetto di modificare la composizione quantitativa del latte si affianca a quello di renderlo più digeribile e meglio tollerato con fermenti vari, come il latte predigerito di Backhaus che trova seguaci sia in Francia (Budín e Michel) che in Italia (Jemma 1899) con l'aggiunta di ac. lattico (Marriot 1919). Un notevole salto di qualità avviene nel 1915 negli USA per merito di Gerstenberger che propone e prepara un LV modificato nel contenuto proteico (0,9%), dei carboidrati (6,5%), dei grassi (4,6%) e con l'uso di grassi vegetali, chiamato Synthetic Milk adapted (SMA) vero capostipite di una lunga discendenza che porterà dopo 50 anni ai moderni

latte adattati. È da ricordare che l'uso del latte in polvere in campo pediatrico è avvenuto lentamente nel periodo fra le due guerre, nelle formulazioni più semplici, intero, mezza crema o scremato con aggiunta o no di zucchero e ac. lattico.

Tappe storiche nell'alimentazione artificiale sono dopo l'impiego del latte bollito (Budín 1895), la diffusione della pastorizzazione, l'uso di apparecchiature semplici come quella di Soxhlet (1886), l'uso di tettarelle di gomma, i biberon a bocca larga per facilitarne la pulizia, l'impiego di acqua bollita per preparare il latte, l'uso di liquidi sterilizzanti per i biberon. L'allattamento mercenario o baliatico, largamente diffuso in passato specie nelle classi più abbienti, finirà per scomparire nella seconda metà del nostro secolo, sostituito, se necessario, dalla raccolta volontaria da parte delle cosiddette Banche del Latte.

Dopo il 1950 assistiamo a due fenomeni strettamente correlati, da un lato la riduzione della frequenza e soprattutto della durata dell'allattamento al seno e dall'altro la diffusione sempre maggiore dell'allattamento artificiale e l'anticipo del divezzamento, inteso come introduzione nella dieta del lattante di cibi solidi o semisolidi. Il declino dell'allattamento al seno è stato giustamente definito "il più importante cambiamento del comportamento umano avvenuto nella storia". Dal punto di vista economico viene paragonato alla "crisi del combustibile" in quanto costituisce lo spreco di una risorsa naturale di valore inestimabile. Hanno agito in tal senso le nuove conoscenze sulla fisiologia della nutrizione, i progressi della dietetica e le nuove tecniche per la preparazione e la conservazione degli alimenti, il mutato tenore di vita di larghi strati della popolazione.

Il tasso di mortalità per malattie diarroiche o della nutrizione, che poco prima dell'ultima guerra raggiungeva il 30% di quella generale nel primo anno di vita, si è per gradi ridotta a zero. L'anticipo nel divezzamento coincide con la comparsa sul mercato di oltre 200 prodotti alimentari per l'infanzia (soggetti a una legislazio-

ne particolare), dai cereali precotti ai liofilizzati e omogeneizzati, alle farine latte, alle pastine e ai biscotti, alle bevande a base di succhi di frutta, etc. Da oltre 20 anni è comparso sul mercato un latte di proseguimento, da usare dopo il 4°-5° mese di vita in luogo del LV fresco, fino almeno ad un anno di età.

È opinione pressoché generale che, in condizioni di buona salute della nutrice, l'allattamento al seno esclusivo permette una crescita ottimale per i primi 6 mesi di età. L'ideale sarebbe iniziare il divezzamento in rapporto ai bisogni specifici del lattante e non in omaggio a codici prestabiliti, in quanto l'età e il peso non sono criteri assoluti. Le discussioni sul divezzamento precoce o tardivo sono ancora aperte, come pure le modalità di attuazione.

Ogni atteggiamento rigoristico e ogni imposizione su qualità e quantità sono da evitare. La diffusione delle formule dei latti adattati per lattanti si è accompagnata all'uso di formule particolari per situazioni speciali, che vanno dai neonati di basso peso ai soggetti con potenziale o manifesta atopia, ai disturbi più rari del metabolismo. Da oltre un trentennio si sono affermati anche in Italia i latti a base di soia, privi di lattosio e di proteine animali, con ac. grassi prevalentemente insaturi, addizionati di vitamine e di sali minerali. Nei disturbi intestinali con diarrea protratta vengono usate sia formule prive di lattosio o con idrolisi delle proteine sia latti con modifiche della qualità dei grassi (grassi a catena media).

Esistono formule con ridotto contenuto di NaCl, per le diete iposodiche, e con modificato contenuto di singoli aminoacidi per alcune aminoacidopatie, quali la fenilchetonuria, l'omocistinuria, l'istinemia, la tirosinemia, etc., dove

l'alimentazione è fondamento della terapia. La scoperta per merito dei fisiologi dei rapporti fra l'assorbimento del sodio e del glucosio a livello intestinale ha portato alla preparazione e all'uso di soluzioni orali di grande utilità e largo impiego per la reidratazione dei pazienti con gravi perdite idriche e saline. L'uso di alimenti senza glutine è diventato ormai da oltre un quarantennio condizione indispensabile per la cura della malattia celiaca. Le diete semisintetiche e/o elementari trovano impiego nel trattamento di varie affezioni anche gravi, da alcune allergie ai bambini con intestino corto, alla diarrea cronica di incerta causa. L'alimentazione parenterale esclusiva nel bambino anche per lungo periodo è diventata realtà dopo le ricerche fondamentali di Dudrick, accanto a quella enterale continua o intermittente.

Nell'arco di circa un secolo l'alimentazione del lattante e del bambino ha subito una profonda evoluzione sia nel campo della ricerca sia dell'applicazione pratica, mentre le scoperte dei processi di regolazione intracellulari neuro-ormonali del metabolismo intermedio accanto alle indagini epidemiologiche sulle malattie dell'età adulta quali l'aterosclerosi, l'ipertensione, il diabete e l'obesità tendono a trasferire in parte sui pediatri le responsabilità della salute e della durata di vita dell'adulto.

La stessa alimentazione nella vita fetale sembra condizionare ad esempio, nei soggetti con basso peso per l'età gestazionale (SGA) o con malnutrizione fetale, alcune patologie dell'età adulta (ad es. cardiovascolari). È possibile che nel futuro avremo una collaborazione fra pediatri e gerontologi con l'ossimoro di una pediatria geriatrica? ■

Presso la BIOS S.p.A. di Roma in via Domenico Chelini 39, il dott. Giorgio Pitzalis, specialista in Gastroenterologia, svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Diagnostica Specialistica Pediatrica, coordinato dal prof. Armando Calzolari.

**Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641**

## ULTIMI DALLA NEFROLOGIA

Molte novità interessanti dal 54° Congresso della Società Italiana di Nefrologia, svoltosi a Firenze. Si stanno realizzando protocolli farmacologici per indurre l'**immunotolleranza al trapianto** di rene. Ciò consentirà di evitare l'impiego di immunosoppressori, nefrotossici, che possono concorrere nel lungo periodo alla perdita del rene trapiantato.

Sull'**"ormone della giovinezza"** di Klotho ha discusso Orson Moe di Dallas. Tale sostanza è prodotta dal rene e svolge una funzione non solo sul rene ma anche sistemica, potenziando la funzionalità dei vari organi, anche nella senescenza. Ciò spiega bene quell'invecchiamento precoce al quale vanno incontro i nefropatici cronici.

Tale invecchiamento predispone all'aterosclerosi con le relative complicanze circolatorie, più gravi e frequenti nei diabetici: coronaropatie, infarto miocardico, ictus, amputazione degli arti per gangrena. Nella sindrome cardiorenale con scompenso cardiaco la dialisi peritoneale è oggi un'importante opzione terapeutica.

Nel **rene policistico** il Tolvaptan rallenta l'accrescimento delle cisti e del volume renale, che è un potente predittore dell'uremia. Un sogno per il domani? Che l'ingegneria tessutale permetta di "fabbricare un neo-rene".

## DROGHE E DINTORNI



Con tecniche originali promosse dall'Istituto "Mario Negri" si possono oggi misurare nei liquidi delle fogne non solo le quantità di

droghe gettate in terra ma anche e soprattutto i loro metaboliti, segno delle dosi effettivamente utilizzate. Perugia per l'Italia e Amsterdam per l'Europa sono tra le città con il più alto consumo di stupefacenti. Non esistono droghe "leggere" e "pesanti": esistono invece diversi livelli di tossicità. Sono tutte da bocciare se si "vuole prevenire la criminalità".

**Cocaina e amfetamine** aumentano significativamente nel fine settimana, verosimilmente per il loro effetto stimolante per rimanere svegli nelle notti in discoteca. In questi ultimi anni la cocaina è molto meno usata, probabilmente a causa della crisi che non permette l'acquisto di prodotti costosi. Proporzionalmente aumentato è l'impiego di amfetamine, molto meno costose.

La **cannabis o marijuana** ha un utilizzo costante: è molto aumentato il suo consumo nei "rave party". È la droga più utilizzata a Milano, con circa 30.000 dosi al giorno. Lo "spinello" è di sicuro cancerogeno, molto più delle sigarette, anche per la sua preparazione artigianale.

È molto pericoloso nei giovani, il cui cervello è ancora in via di sviluppo: col tempo può causare sindromi schizofreniche, depressione, ansia. Uno scenario nuovo: si stanno sintetizzando sostanze psicoattive - classe dei cannabinoidi - delle quali si conosce ben poco.

## SUICIDI E TELEGIORNALI

Impressionante è il crescendo dei casi di suicidio riferiti in TV dai telegiornali o dalla stampa. A parte i casi nei quali si tratta di una vera malattia (demenza, schizofrenia, malinconia) l'impulso suicida, pur rappresentando spesso un profondo indebolimento dell'istinto di conservazione, riconosce spesso come fattori scatenanti cause esogene. Fra queste, oggi, domina la **crisi economica**. Quale prevenzione mettere in atto? I candidati al suicidio celano spesso le proprie intenzioni, giungendo talora a parlarne con apparente indifferenza.

Ma il solo fatto che un simile pensiero sia stato espresso è sufficiente per allertare subito il



nucleo familiare nel quale il soggetto vive. Ma per prevenire un evento così drammatico un ruolo di primaria importanza spetta alla televisione. Essendo in gioco un evidente “**contagio psicologico**”, tutti i responsabili dei vari telegiornali e della stampa dovrebbero proibire di parlarne. Così facendo, è facile prevederne una diminuzione.

## ULTIMISSIME SULL' OBESITÀ



Allarme bambini obesi! Tra televisione, computer e video-games il bambino e il ragazzo di oggi si muovono molto poco. In Italia i bambini in sovrappeso e obesi sono concentrati soprattutto in Abruzzo, Molise, Campania, Lucania, Calabria.

Fondamentale per prevenire l'obesità è un'adeguata educazione alimentare nella famiglia: in Inghilterra a una coppia di coniugi con 6 figli ne sono stati tolti 4 molto obesi - e proposti per l'adozione - in quanto ritenuti genitori “non adatti” alla loro salute. Fino a poco tempo fa la grave obesità veniva trattata inserendo nello stomaco, per via endoscopica, un palloncino che, dilatandosi, causava un senso di ripienezza gastrica e quindi poco appetito.

Nel febbraio 2014 nell' Ospedale Pediatrico “Bambin Gesù” di Palidoro è stata utilizzata per la prima volta una nuova e semplice metodica: il bambino ingoia una pillola che poi nello stomaco si dilata.

## DUE FRATELLINI GUARITI CON LE STAMINALI

Due fratellini di Civitavecchia di 2 e 5 anni sono completamente guariti da una “malattia rara”, una particolare forma di immunodeficienza genetica denominata malattia granulomatosa cronica. Consistente in una difettosa funzione dei granulociti neutrofili. L'afezione colpisce 1 nato vivo su 200.000, soprattutto di sesso maschile. Il tutto grazie al trapianto delle cellule staminali, che è stato eseguito presso il Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica del Bambin Gesù.

## STIMOLAZIONE CEREBRALE NEL PARKINSON

Presso il C.T.O “Alesini” di Roma su un paziente di 53 anni affetto da morbo di Parkinson è stato applicato il neuro-stimolatore più piccolo del mondo, appena più grande del quadrante di un orologio, dentro l'encefalo. La stimolazione cerebrale profonda è una terapia ormai accettata, che si è dimostrata efficace nel tempo. Su tale neuro-stimolatore sono ormai innumerevoli gli studi clinici pubblicati negli ultimi dieci anni sulle maggiori riviste scientifiche neurologiche.

Questo nuovo generatore neurologico ha il grande vantaggio di evitare i ripetuti interventi necessari per la sua sostituzione che deve essere praticata ogni 4 - 5 anni. ■

A cura di  
*Alessandro Ciammaichella*

## ANEMIA SIDEROPENICA: UN PROBLEMA NASCOSTO

Laura Forte



Quante volte ci sarà capitato di incontrare qualche vecchio amico e vedendolo dopo un po' di tempo pensare "quanto è pallido, chissà perché, starà poco bene?". Se si riflette un po' su questa osservazione così banale, in realtà si scopre che essa può essere un primo indizio di malattia. Per il medico il pallore può essere il primo indizio di anemia.

### **Cos'è l'anemia**

Il colorito pallido è più evidente nei soggetti caucasici e riflette una carenza di emoglobina o di globuli rossi. L'anemia è una carenza di emoglobina, accompagnata o meno da un ridotto numero di globuli rossi. I suoi sintomi sono costituiti da debolezza, difficoltà a deglutire, perdita di capelli, stanchezza, intolleranza al freddo, irritabilità, suscettibilità alle infezioni. La diagnosi avviene mediante l'esame emocromocitometrico, il dosaggio di transferrina, della sideremia e un test sul siero indispensabile, il dosaggio della ferritina sierica, che rappresenta un ottimo indice delle riserve di ferro (1). La storia clinica e la valutazione dei sintomi guidano il successivo percorso

clinico diagnostico per l'accertamento delle cause e il relativo trattamento. Le principali cause di carenza di ferro e di anemia sideropenica sono costituite da accrescimento corporeo nei giovani, nelle donne da mestruazioni abbondanti, gravidanza e parto, allattamento, fibromi, in uomini e donne da emorragie gastrointestinali, interventi chirurgici, diete squilibrate o carenti, vegetariane, alcolismo, da età avanzata o da patologie quali celiachia, patologie gastroduodenali, gastresezione o bypass intestinale, insufficienza renale. La carenza di ferro lieve o moderata in assenza di anemia è caratterizzata dalla sola ipoferritinemia, e ha una frequenza circa tre volte maggiore dell'anemia sideropenica (1,2).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sancisce che l'anemia è una riduzione del livello di emoglobina sotto a 12 gr/dl. Una successiva classificazione ne definisce la gravità e la suddivide in grado lieve (Hb tra 12 gr/dl e 10 gr/dl), moderato (Hb tra 10 e 8 gr/dl) e severo (< 8 gr/dl) (2,3). L'anemia interessa uomini e donne in tutte le fasce di età. Essa si può presentare

improvvisamente o svilupparsi in modo cronico, lentamente nel tempo. Le cause possono essere congenite o acquisite, primitive o secondarie. Tra le anemie, una forma di tipo secondario acquisito è l'anemia sideropenica o da carenza di ferro (3,4).

### **Metabolismo del ferro**

Il ferro è importantissimo per le funzioni di trasporto dell'ossigeno e dell'anidride carbonica, il controllo delle infezioni, la produzione dei globuli rossi (4,5). È indispensabile per la sintesi del DNA e il suo fabbisogno cresce per gli organismi in sviluppo, nella gravidanza e allattamento. Il contenuto di ferro nell'organismo varia da 2 a 6 grammi nella donna e nell'uomo. Il fabbisogno normale è di 1-2 mg al giorno e l'assorbimento non supera il 10% del fabbisogno. Il ferro viene assorbito attraverso il duodeno e l'intestino tenue. La regolazione del suo assorbimento avviene attraverso vari meccanismi di controllo: livello dei depositi di ferritina, livello di produzione delle cellule del sangue (emopoiesi), stimolo dell'ormone eritropoietina. Il ferro si trova in forma di deposito nelle cellule e tessuti dove svolge la sua funzione. L'80% del ferro si trova nell'emoglobina, nella mioglobina e negli enzimi provvisti di ferro.

Il ferro assorbito si lega a una proteina, la transferrina. I valori di transferrina sono tra 250 e 400 milligrammi/decilitro. La transferrina legata al ferro si definisce sideremia, i valori normali sono compresi tra 15 e 120 milligrammi su decilitro. La transferrina cede il ferro dove serve per la costruzione di cellule e tessuti. Il ferro di deposito si trova in forma di emosiderina e ferritina. In quest'ultima forma si trova circa il 15% del ferro totale. La ferritina si trova soprattutto nel fegato, nella milza, nel midollo osseo, nei muscoli scheletrici. Accumuli di molecole di ferritina generano l'emosiderina. Se vi è accumulo di ferro, l'emosiderina aumenta. La ferritina si trova anche nel plasma. La quantità presente è un buon indice dell'adeguatezza dei depositi di ferro. In carenza assoluta di ferro, la ferritina sierica è sempre inferiore a 100 µg/l; in presenza di accumulo si può arrivare a 5000 µg/l e oltre. In caso di carenza

funzionale di ferro la ferritina sierica è maggiore di 100 µg/l e si associa a una saturazione della transferrina < 20%. Un contenuto di ferro adeguato nell'organismo corrisponde ad un valore di ferritina compreso tra 100 e 800 µg/l.

L'eliminazione del ferro, normalmente avviene con feci e urine, il sudore, le cellule morte della parete intestinale, della cute, delle vie urinarie. Nella donna, dopo la menopausa le perdite di ferritina si riducono.

### **Ruolo dell'alimentazione**

Il ferro necessario al mantenimento delle funzioni vitali dell'organismo, si può reperire in natura nell'ambiente attraverso gli alimenti (4, 5). L'alimentazione è la fonte di rifornimento da cui deriva anche la sua regolazione. Infatti il controllo del metabolismo del ferro avviene attraverso la regolazione dell'assorbimento intestinale. L'assorbimento del ferro è diminuito quando i depositi sono abbondanti e aumentato per la produzione delle cellule del sangue. Vi sono condizioni patologiche che ne riducono l'assorbimento come: aumento della motilità intestinale, una dieta povera di ferro, alterazioni dello stomaco, riduzione dell'acidità, sostanze che lo legano nella dieta, riduzione della superficie di assorbimento intestinale, inoltre carenze vitaminiche (ad es. vit. B 12), disordini metabolici. Riguardo agli alimenti che ne contengono di più si trova principalmente nel fegato, nelle carni rosse, nelle ostriche, nei legumi.

### **L'anemia nel mondo e in Italia**

L'anemia sideropenica è la principale causa di anemia nel mondo e nei paesi industrializzati (3). Si stima che ogni anno, essa provochi 800.000 morti, soprattutto in Asia e in Africa. In Italia non sono disponibili dati in merito, ma è documentato che la carenza di ferro sia considerata una delle più importanti sindromi da malnutrizione e sia il principale tipo di malnutrizione presente negli stati industrializzati, tra cui l'Italia. Pertanto la sua identificazione precoce riveste un'importanza notevole dal punto di vista della prevenzione delle sue complicanze. L'anemia sideropenica è codificata secondo l'International Classification of Disease con il codice ICD-9: 280; se non co-

dificata deve essere però individuata dalla presenza contemporanea di anemia (Hb < 12 g/dl nelle femmine, < 13 g/dl nei maschi), microcitosi (MCV < 80 fl) e ipoferritinemia (< 12 ng/ml nelle femmine, < 20 nei maschi). Per anemia “non codificata” s’intendono i casi nei quali il medico registra la patologia “anemia” non utilizzando il codice ICD-9 per la codifica della stessa.

In Italia nel 2011 è stato condotto uno studio mediante Health Search (HS), il data base della medicina generale che raccoglie i dati clinici di 1.000.000 di pazienti che ha evidenziato la prevalenza (numero di casi/popolazione analizzata) dell’anemia sideropenica e ha evidenziato le linee d’indirizzo per la sua riduzione (6). Nel 2011, l’andamento della prevalenza dell’anemia sideropenica si dimostrava crescente all’aumentare dell’età, soprattutto nelle donne fertili (35-54 anni). Anche nella fascia di età anziana il trend era uguale ma la frequenza era maggiore nel sesso femminile. Analizzando i dati concernenti la popolazione con anemia sideropenica si rilevava che il 59% dei soggetti era rappresentato da donne con età inferiore a 55 anni, il 25% da donne con età maggiore di 55 anni e solo il 16% era rappresentato da uomini.

In seguito, un’analisi compiuta sugli stessi dati, utilizzando le linee guida internazionali sull’anemia della British Columbia Medical Association del Canada (7) e della British Society of Gastroenterology (8) evidenziava una sottostima dell’anemia sideropenica nella popolazione analizzata. Infatti, le linee guida internazionali sull’anemia consigliano di prendere in considerazione l’esecuzione di una gastroscopia e una colonscopia, salvo che non vi sia un’anamnesi di estese perdite ematiche non gastrointestinali, in tutti gli uomini e nelle donne dopo la menopausa. È noto che le principali cause di sanguinamento occulto gastrointestinale nei pazienti con anemia sideropenica siano rappresentate, nell’ordine, dall’utilizzo di FANS, dal carcinoma del colon o dello stomaco, dall’ulcera peptica e dall’angiodisplasia (9).

Anche nel database di HS vi era una correlazione diretta tra farmaci FANS e prevalenza di

anemia sideropenica. Riguardo agli accertamenti solo nel 5% dei casi erano state prescritte una gastroscopia o una colonscopia in prevalenza negli uomini e nella fascia di età tra i cinquantacinque e i settantaquattro anni. Se si osservavano i pazienti con diagnosi di anemia e di anemia sideropenica ai quali era stata prescritta almeno una volta negli ultimi 5 anni una gastroscopia o una colonscopia, le percentuali di casi in terapia con FANS aumentavano in maniera significativa, attestandosi intorno al 30% nei maschi e nelle femmine e intorno al 16-17% nelle femmine in premenopausa. Le linee guida sull’anemia sideropenica indicano inoltre che lo screening sierologico per la celiachia (anticorpi anti-transglutaminasi tissutale) dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti, infatti la probabilità di diagnosi di celiachia è relativamente elevata (intorno al 5%). Al contrario, nel database di HS, la percentuale di casi di celiachia rilevata nella popolazione con anemia sideropenica era sottostimata, probabilmente circostanza dovuta al fatto che il test per la celiachia era eseguito troppo raramente. Riguardo alla cura dell’anemia sideropenica, lo scopo del trattamento è quello di ottenere la normalizzazione del livello di emoglobina e del volume eritrocitario e il ripristino delle riserve di ferro nei depositi, oltre che di rimuovere e correggere con un intervento mirato la causa scatenante. La terapia orale è più sicura per il paziente e ha un migliore rapporto costo/efficacia rispetto a quella parenterale. È meglio preferire i composti di ferro allo stato bivalente (ferroso) che sono assorbiti meglio dello ione trivalente, scegliendo il preparato sulla base della tolleranza individuale. La dose terapeutica è compresa tra 100 a 200 mg di ferro elemento al giorno in una o due dosi, preferibilmente a stomaco vuoto. Il controllo della risposta alla terapia richiede l’esecuzione di un esame emocromo dopo 2-4 settimane, che dovrebbe mostrare un incremento dei livelli di emoglobina di 1-2 g/dl. In condizioni normali la correzione dell’anemia può avvenire in 2-4 mesi, anche se è opportuno continuare il trattamento per altri 4-6 mesi, per consolidare le riserve di ferro. I dati di HS evidenziano come spesso sia eseguito un insufficiente

te trattamento del paziente affetto da anemia, che comporta un trattamento inadeguato, sia dovuto a una sottovalutazione dei rischi collegati all'anemia, sia basato su considerazioni riconducibili alla scarsa tollerabilità dei farmaci disponibili in commercio.

### Conclusioni

In conclusione, i dati epidemiologici sull'anemia sideropenica e la carenza marziale provenienti dal database HS confermano quelli presenti nella letteratura internazionale. Le raccomandazioni forniteci dalla ricerca epidemiologica HS, in merito alla diagnosi di anemia sideropenica e/o carenza marziale, si possono riassumere in alcuni punti essenziali. Lo scopo del trattamento dell'anemia sideropenica è di ottenere la normalizzazione del livello di emoglobina e del volume eritrocitario e il ripristino delle riserve di ferro nei depositi, oltre che di rimuovere e correggere la causa scatenante. La terapia marziale per os è più sicura per il paziente e ha un migliore rapporto costo/efficacia rispetto a quella parenterale.

Secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, si dovrebbero preferire i composti di ferro allo stato bivalente

(ferroso), che sono assorbiti meglio dello ione trivalente, scegliendo il preparato sulla base della tolleranza individuale. La dose terapeutica può variare da 100 a 200 mg di ferro elemento al giorno in una o due dosi, preferibilmente a stomaco vuoto. Il problema della scarsa tolleranza alla terapia marziale per os è molto comune e si manifesta con nausea, vomito, dispepsia, che sono dose-dipendenti, oltre a stipsi e diarrea; gli effetti collaterali con il solfato ferroso sono presenti in circa il 32% dei pazienti.

Per ridurre i sintomi è opportuno iniziare con dosaggi più bassi e aumentarli in 4-5 giorni, frazionare il dosaggio giornaliero e/o assumere il ferro ai pasti, anche se ciò determina una riduzione dell'assorbimento. La carenza marziale lieve o moderata in assenza di anemia, caratterizzata dalla sola ipoferritinemia, è più frequente dell'anemia sideropenica conclamata e si accompagna a sintomi come perdita di capelli, affaticamento, intolleranza al freddo, irritabilità.

La terapia marziale deve essere proseguita a lungo (per almeno 4-6 mesi), per cui appare particolarmente importante avere preparati che consentono una maggiore aderenza al trattamento. ■

### Bibliografia

- 1) Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), World Health Organization (WHO), United Nations Children's Fund (UNICEF). ILSI Press 1998.
- 2) Ruivard M. Iron deficiency without anemia. *Rev Med Interne* 2012;33(Suppl 1): S19-20.
- 3) Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull* 2003;24(4 Suppl):S99-103.
- 4) Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:122-128.
- 5) Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:129-35.
- 6) Brignoli O. Anemia e terapia marziale. I dati di Health Search - Società Italiana di Medicina Generale. *Rivista Società di Medicina Generale* 2013;4:33-37
- 7) British Columbia Medical Association guidelines: Iron Deficiency - Investigation and Management. [http://www.bcguidelines.ca/pdf/iron\\_deficiency.pdf](http://www.bcguidelines.ca/pdf/iron_deficiency.pdf).
- 8) Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al.; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-16.
- 9) Rockey DC. Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:265-79.

Presso la BIOS S.p.A. di Roma in via Domenico Chelini 39, la dr.ssa Laura Forte, Medico Chirurgo Specialista in Ematologia, svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Ematologia.

**Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641**

## DROGHE

Mario Pezzella



La classificazione storica delle sostanze d'abuso prevede sette famiglie di componenti ponendo al primo posto la nicotina seguita dall'alcool etilico, dagli oppiacei, dalla cocaina e amfetamine, dalla cannabis, dalla caffeina e infine dagli allucinogeni (1). La maggior parte di queste sostanze usate secondo prescrizione medica sono definibili farmaci in quanto svolgono una benefica azione terapeutica. Se invece sono usate a scopi voluttuari, senza prescrizione e indicazione medica, non sono più considerate farmaci ma sostanze d'abuso e possono causare dipendenza fisica e psicologica.

Dal punto di vista sintomatologico le suddette sostanze sono suddivise in base a una triade di effetti esercitata sul Sistema Nervoso Centrale. In particolare gli effetti possono essere deprimenti quali sono quelli indotti dall'alcool etilico, oppioidi e barbiturici, che generalmente provocano dipendenza fisica e psicologica. Sostanze stimolanti sono la cocaina, le amfetamine e la nicotina capaci di indurre anche una significativa dipendenza psicologica. Infine psicotrofici o allucinogene sono la cannabis, la dietilammide dell'acido lisergico (LSD) e la mescalina.

Nell'articolo non verranno illustrati gli ef-

fetti dell'alcool etilico (etilismo), della nicotina (tabagismo) e della caffeina che sono sostanze lecite di libera acquisizione, anche se scientificamente riconosciute responsabili di effetti dannosi per la salute a causa della loro cronica e talvolta eccessiva assunzione.

Il Ministero dell'Interno, Direzione Generale per i Servizi Antidroga, nell'ambito dell'attività di prevenzione e controllo al traffico di stupefacenti rileva che "il fenomeno droga alimentato dal traffico illecito delle sostanze d'abuso è un fenomeno estremamente complesso e di rilevanza planetaria che richiede stretta collaborazione internazionale in quanto capace di minacciare la salute e la sicurezza dei cittadini"(2).

### FAMIGLIA DEGLI OPIACEI

Demetra, dea greca della terra feconda, sorella di Zeus, usava il papavero per alleviare il dolore provocato dal rapimento della figlia Persefone da parte di Ade. Demetra, sconvolta dal dolore, vagava alla ricerca della figlia finché, giunta nella città di Mecone, antico nome di Siracusa, trovò un papavero del quale mangiò i semi contenuti nella capsula ancora non matura. Per questa ragione nelle decorazioni dei suoi altari, il papavero veniva raffigurato tra le spighe

di grano che Demetra tiene in mano come dono agli uomini, oltre che a costituire l'insegna delle sue sacerdotesse. Nel mondo greco l'uso di sostanze naturali psicoattive era conosciuto. Lo stesso Omero racconta che Ulisse, durante il suo viaggio di ritorno a Itaca, approdò presso il popolo dei Lotofagi che usavano mangiare il dolce frutto del loto che dava l'oblio.

Il più grande medico dell'antichità romana, Galeno, prescriveva la pozione chiamata teriaca per una serie di disturbi, tra cui i sintomi di avvelenamento, cefalee, problemi di vista, epilessia, febbre, sordità e lebbra. Con questa pozione, stemperata in abbondanti dosi di miele, Galeno curò l'imperatore Marco Aurelio, sino a causarne un fenomeno di dipendenza.

Gli oppiacei sono sostanze che agiscono sul recettore della morfina esplicando un'azione antidolorifica con meccanismo centrale. Queste sostanze sono di origine naturale come la morfina, la codeina e la tebaina, di origine semisintetica, come l'eroina o sintetica come il metadone.

L'oppio è estratto dal *Papaver somniferum* per incisione della capsula del seme ancora acerbo. I Greci hanno dato all'estratto il nome di "οπλον" (oppio) cioè "succo" e tale denominazione è rimasta inalterata nel tempo. La Farmacopea Ufficiale definisce l'oppio come lattice disseccato ottenuto per incisione delle capsule ancora verdi ma tuttavia a pieno sviluppo del *Papaver somniferum*. L'oppio essiccato contiene circa il 25% di alcaloidi e circa il 10% di morfina.

L'oppio, presenza ricorrente nella mitologia greca, era un principio curativo fondamentale della farmacopea araba e da questa venne poi introdotto nella medicina europea. Il famoso alchimista Paracelso preparò il laudano costituito da una soluzione alcolica al 10% (corrispondente all'1% in morfina) con aggiunta di zafferano, cannella e chiodi di garofano, per oscurare il cattivo sapore dell'oppio (che ebbe una notevole diffusione come antispastico e antidiarroico e per curare l'emicrania, l'insonnia e l'ansia). La facile disponibilità contribuì in maniera determinante all'estensivo abuso del XIX seco-

lo. L'oppiomania divenne un grave problema nell'Europa dell'Ottocento e molti intellettuali del tempo denunciarono i pericoli derivanti dal suo abuso.



*Particolare di un bassorilievo dell'Ara Pacis raffigurante la dea della fertilità con tre capsule di papavero e spighe di grano.*

Nel 1803 venne isolato dal succo dell'oppio un alcaloide iniettabile chiamato morfina, da Morfeo divinità greca del sonno e dei sogni, che trovò largo impiego quale antidolorifico nella guerra civile americana e in quella franco-prussiana, e produsse una particolare dipendenza psicofisica che venne chiamata malattia del soldato (1).

L'estere diacetico della morfina, chiamato eroina, sintetizzato per la prima volta da Wright nel 1874, assumibile in modi diversi, dalla via parenterale al fumo, provoca rapidamente dipendenza psicofisica. L'introduzione dei due gruppi acetilici in posizione 3 e 6 permette alla molecola di passare rapidamente attraverso la barriera ematoencefalica dove viene ritrasformata in morfina. Infatti l'eroina dimostrò in poco tempo di essere un buon antidolorifico ma nello stesso tempo di provocare dipendenza. I tentativi posti in atto di ottenere sostanze morfinosimili capaci di mantenere tutte le caratteristiche positive degli oppiacei evitando quelle negative non hanno dato esito favorevole, non essendo stato mai possibile ottenere un effetto analgesico escludendo la dipendenza psicofisica.

La triade sintomatologica della “overdose” è principalmente rappresentata da disturbi dello stato di coscienza, da depressione del respiro fino all’assenza con cianosi e da miosi pupillare. L’edema polmonare, associato all’anossia, è la complicazione più frequente dell’overdose di eroina (1).

Nel 1912, all’Aja venne ratificata la convenzione internazionale sull’oppio con la quale l’uso di oppio e oppiacei era posto sotto stretto controllo medico, rendendone obbligatoria la prescrizione. Nel ciclo oppio-morfina-eroina-metadone ogni termine successivo è stato storicamente proposto per il trattamento degli effetti avversi del precedente: la morfina era stata proposta per curare la dipendenza da oppio, l’eroina per curare la dipendenza da morfina e il metadone per vincere la dipendenza da eroina.

Il metadone, in particolare, è un analgesico-narcotico usato nei programmi di trattamento sostitutivo della dipendenza cronica dagli oppiacei provocando una dipendenza e una tolleranza molto più blande rispetto all’eroina. Uno schema di questo tipo indica come la società abbia privilegiato, nell’esercitare il suo ruolo terapeutico, il trattamento “farmacologico” rispetto a quello psicosociale attraverso l’offerta precoce e costante di opportune forme di cura e riabilitazione (2,3).

## **FAMIGLIA DELLA COCAINA E DELLE AMFETAMINE**

Paradossalmente lo stesso Freud propose per la cura della dipendenza da morfina l’uso di un’altra droga: la cocaina, che fu da lui usata personalmente per alcuni anni. Inoltre Freud usò la cocaina per tentare di disintossicare dall’abuso di morfina il suo amico Fleischl provocandogli uno stato di intossicazione cronica da abuso di coca.



**Foglie di coca**

La cocaina, ritenuta dagli Inca un dono del dio Sole, insieme con le amfetamine, è la principale sostanza stimolante il sistema nervoso centrale. La coca è un alcaloide contenuto in quantità dello 0,2-1,85 % nelle foglie di coca, una pianta originaria dell’America Latina. L’arbusto della coca cresce nelle foreste tropicali delle Ande a una altitudine compresa tra i 500 e i 1000 metri. La cocaina, caratterizzata dal punto di vista chimico nel 1860, possiede principalmente tre effetti farmacologici: stimola il sistema nervoso centrale acuendo le sensazioni percettive e conferendo un senso di accresciuta capacità mentale incrementando l’attività metabolica del cervello. In dosi elevate alla iniziale fase eccitatoria segue generalmente una fase depressiva.

Inoltre nel riprodurre le risposte fisiologiche del sistema nervoso centrale aumenta la pressione arteriosa e la vasocostrizione. Infine agisce da anestetico a livello locale. Una variazione della coca è il crack, risultato di una semplice modificazione chimica della cocaina (1) che viene convertita, con bicarbonato e ammoniaca, in “cocaina free-base” fumabile e quindi assorbita a livello polmonare e immediatamente indirizzata al cervello provocando sensazioni di euforia ed ebbrezza.

L’origine dell’uso della coca parte dagli Inca che la utilizzavano come una sostanza energetica regolatrice della fame e stimolatrice per il pesante lavoro svolto in alta montagna, sulle Ande. Il mate de coca viene pubblicizzato ai nostri giorni dalla ditta peruviana Herbi come assolutamente naturale, un eccellente digestivo ad azione anti diarroica, idoneo per sopportare la fatica e la permanenza in alta montagna e adatto a regolare il metabolismo e il tono della voce.

Le amfetamine sono sostanze di origine sintetica che stimolano il sistema nervoso centrale e prendono il nome dal primo composto sintetizzato nel 1887 dal chimico tedesco Edeleano e chiamato 1-fenil-2-amminopropano conosciuto in commercio con il nome “simpamina”. Tali sostanze agiscono sulla corteccia cerebrale con una efficacia intermedia tra quella della cocaina e quella della caffeina.



## FAMIGLIA DELLA CANNABIS

Un tipo di tossicodipendenza diverso da quello sviluppato dagli oppiacei, deprimenti il sistema nervoso centrale, o della cocaina, stimolante il sistema nervoso centrale, deriva da sostanze estratte dalla cannabis e denominate cannabinoidi. La *Cannabis sativa*, classificata da Linneo nel 1753, è una pianta arbustiva o erbacea dioica che cresce spontaneamente in molte zone del mondo dove viene generalmente utilizzata per la produzione di fibre tessili. La pianta è verosimilmente originaria dell'Asia Centrale e cresce in molte aree geografiche anche se predilige il clima temperato e tropicale. Per questa ragione ha trovato terreno fertile nel Libano, nella valle della Beqa che si estende per il Libano e la Siria, luogo di coltivazione delle piantagioni di cannabis e del papavero da oppio (1).

Studi sulla composizione della cannabis hanno permesso di individuare le sostanze farmacologicamente attive, principalmente costituite dai cannabinoidi (anche se presenti, in misura ridotta) alcaloidi, steroidei e terpeni. Tra le 60 sostanze appartenenti alla classe dei cannabinoidi le più abbondanti sono il cannabinolo, il cannabidiolo, il tetraidrocannabinolo.

In commercio si trovano quattro principali preparati a base di cannabis, con crescente potere stupefacente in base alla quantità di tetraidrocannabinoidi (THC) presenti a partire dalla marijuana (0.5-1-5%), il ganja, l'hashish e l'olio di hashish con elevato contenuto di THC (pari al 20-40%).

L'utilizzo dell'hashish, nasce in Europa verso la metà del XIX secolo, quando uno psichiatra francese, J.J Moreau de Tours, ne descrive gli effetti, dopo averlo provato su di sé. Gli effetti dei cannabinoidi, generalmente fumati assieme al tabacco, sono molteplici e variabili, dipendenti da individuo a individuo e riconducibili ad alterazioni del sistema nervoso centrale. Il maggiore effetto psicologico è rappresentato da un temporaneo stato di euforia associato a cambiamenti nelle percezioni sensorie. I segni dell'intossicazione, variabili in intensità e tipologia da soggetto a soggetto, sono costituiti principal-

mente da tachicardia, secchezza delle fauci oltre a problemi relativi agli occhi dovuti a congestione della congiuntiva e arrossamento oculare, riduzione della pressione intraoculare e lieve riduzione delle dimensioni pupillari. In un recente articolo pubblicato da Giovanni Serpelloni su *Italian Journal on Addiction* sono riportati i dati di studi, effettuati con risonanza magnetica funzionale (fMRI), che hanno evidenziato che "i soggetti adolescenti consumatori di cannabis presentano un alterato funzionamento cerebrale e una riduzione dello spessore corticale soprattutto nelle regioni temporo-mesiali normalmente coinvolte nelle capacità di memoria e di apprendimento oltre ad alterazioni nelle aree di controllo motorio". Infine, l'uso di cannabis, soprattutto negli adolescenti, rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di fattori psicotici.

A livello biomedico già da alcuni anni ci sono prove che indicano che il THC è un ottimo analgesico e può essere sfruttato per alleviare alcune forme di dolore quando gli altri analgesici non hanno più effetto. La cannabis può essere considerata un farmaco, come la morfina e le benzodiazepine, solo se viene utilizzata come tale (4,5).

## FAMIGLIA DEGLI ALLUCINOGENI

Gli allucinogeni, noti dall'antichità, sono droghe di origine vegetale agenti sul sistema nervoso centrale e capaci di determinare nell'uomo alterazioni psicosensoriali principalmente a carico della sfera visiva. Queste sostanze, che danno dipendenza soprattutto psicologica, hanno strutture chimiche simili a quelle dei neurotrasmettitori, essenzialmente la serotonina, l'adrenalina e la 5-idrossitriptamina. Gli allucinogeni non hanno uso medico e sono notevolmente tossici anche a bassissime concentrazioni. I principali allucinogeni sono di origine naturale quali la mescalina e la psilocina, di origine semisintetica quale la dietilammina dell'acido lisergico (LSD) o sintetiche quali, la 3,4 metilendirossimetamfetamina (MDMA) nota con il nome da strada "ecstasy". L'ecstasy, in particolare, ha un comportamento piuttosto

insidioso che ne esclude qualsiasi possibilità di legalizzazione. Nei consumatori cronici per assunzioni a piccole dosi la degenerazione neurotossica produce effetti occulti visibili solo attraverso la diagnostica per immagini. L'assunzione in alte dosi, nei casi acuti, causa chiari segni di danno neurologico (6).

La mescalina, la più conosciuta storicamente tra le sostanze allucinogene, è contenuta in alcune specie di cactus messicani non spinosi ed è stato il primo allucinogeno a essere isolato in forma chimicamente pura, così da consentire uno studio dettagliato sul fenomeno delle allucinazioni visive. Tra gli allucinogeni semisintetici il più conosciuto è l'LSD ottenuto alla fine degli anni 30' per trasformazione chimica dell'acido dlisergico, derivato dalla segale cornuta, nella sua dietilammide. Le sue forti attività allucinogene vennero scoperte nel 1943 dal chimico Albert Hofmann che le sperimentò per la prima volta su sé stesso e ne descrisse il tipo di allucinazione.

## NUOVE DROGHE

In questi ultimi anni si è avuto un aumento della tipologia di nuove droghe sul mercato illegale costituite da un gruppo di sostanze eccitanti o inibenti il sistema nervoso centrale. Esse hanno la caratteristica di poter essere iniettate, fumate, inalate o ingerite e hanno trovato diffusione per la facile reperibilità e per un costo decisamente inferiore rispetto a quello delle droghe tradizionali come l'eroina e la cocaina. In particolare si distinguono due principali tipologie di nuove sostanze.

Alla prima tipologia appartengono i fentanyl derivati, i derivati da amfetamine e dalla fenciclidina. Caratteristica di queste sostanze è il basso prezzo delle materie prime, la facile reperibilità e la facilità di produzione per le quali è sufficiente un laboratorio chimico "casalingo".

Appartengono alla seconda tipologia le smart drug, sostanze stimolanti di origine vegetale, prodotte principalmente in Cina, genericamente suddivisibili in prodotti caffeinici, efedrinici, afrodisiaci ed eco-drugs. Queste sostanze, vere e proprie droghe d'abuso, sono vendute negli

smart shop e soprattutto via internet attraverso alcuni social network, particolarmente frequentati dalle fasce di età giovanile, sotto una infinità di forme di pillole, gocce, bevande, canne (7).

Gli eventi avversi a queste droghe sono costituiti da problematiche psichiatriche correlate a vari disturbi d'organo soprattutto renali, cardiaci e respiratori, generalmente aggravati dal contestuale uso di alcolici.

L'assunzione di queste nuove sostanze psicoattive, capaci di provocare elevata dipendenza psicofisica, sfugge ai tradizionali controlli di laboratorio e clinici per carenza di standard di riferimento e di metodologie tecniche per la loro determinazione (8).

In questi ultimi 4 anni il Dipartimento Politiche Antidroga ha individuato in Italia circa 280 nuove sostanze circolanti, 40 nel solo 2013.

## SITUAZIONE ATTUALE

Negli anni Sessanta del XX secolo l'O.M.S. ha definito la tossicomania come uno stato di intossicazione periodica o cronica nociva all'individuo e alla società, generato dal consumo ripetuto di droga (naturale o sintetica) le cui caratteristiche sono:

- il desiderio invincibile o bisogno di fare uso della sostanza o di procurarsela con ogni mezzo;
- la tendenza ad aumentare le dosi;
- la dipendenza psichica e talora fisica nei riguardi degli effetti della sostanza, con comparsa di sindromi d'astinenza al cessare dell'assunzione.

Per queste ragioni viene adottata una efficace strategia di contrasto in ambito nazionale e internazionale accompagnata da adeguate misure legislative. Tale strategia è uno degli elementi che ha contribuito a un trend in diminuzione dell'uso degli stupefacenti, nella popolazione generale tra i 15 e i 64 anni. La Direzione Centrale per i servizi Antidroga del Ministero dell'Interno ha pubblicato di recente il dato sull'attività di contrasto alla diffusione

delle principali sostanze stupefacenti evidenziando un sequestro di hashish nel 2010 di circa 20.000 Kg e di marijuana di circa 5000 Kg mentre decisamente minore, inferiore a 5000 Kg, è la quantità di cocaina ed eroina (2).

Con l'aumentare della tipologia degli stupefacenti sul mercato parallelamente a una diminuzione dei costi rispetto alle sostanze d'abuso tradizionali, i dati riferiti alla produzione mondiale di droghe vedono stabile la produzione di hashish e marijuana e un decremento della cocaina ed eroina [9] (Report 2013 fonte: Relazione annuale 2013 - Dipartimento delle Politiche antidroga). In continua crescita risulta il numero degli utilizzatori, costituiti in prevalenza dalla popolazione giovanile di 16-17 anni, di cannabinoidi.

Dal punto di vista legislativo si osserva che in Italia le sostanze d'abuso sono regolamentate dal testo unico in materia di stupefacenti DPR 309 del 9 novembre 1990 che ha istituito, presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri, il Comitato Nazionale di Coordinamento per l'Azione Antidroga. Dal 1990, fin al 21 febbraio 2014 sono state emanate 21 leggi riferite alle droghe d'abuso e alle problematiche carcerarie e anti-mafia a esse collegate.

La Consulta nel febbraio 2014 ha dichiarato incostituzionale la legge Fini-Giovanardi facendo quindi rientrare in vigore la precedente legge Jervolino-Vassalli che non prevedeva punibilità per uso personale di "droghe leggere" secondo la quale l'acquisto o detenzione per uso personale non hanno rilevanza penale anche se rimangono in piedi le sanzioni amministrative.

La nuova legge, attualmente in fase di approvazione, propone un miglioramento della legge Jervolino-Vassalli sull'uso degli stupefacenti introducendo cinque nuove tabelle per la classificazione delle circa 500 sostanze classificate dal 2006. La I e III tabella raggruppano le droghe pesanti, la II e la IV quelle "leggere". La V riguarda i medicinali "off-label". Le tabelle I e III riguardano le droghe pesanti in cui rientrano quelle di cui abbiamo parlato nel presente articolo, capaci di indurre dipendenza fisica e psicologica: gli oppiacei naturali o sintetici, le foglie di coca e gli alcaloidi derivati, le amfetamine e infine tutte le droghe sintetiche riconducibili per struttura chimica o effetti tossicologici al tetraidrocannabinolo. Le tabelle II e IV riguardano le così dette droghe leggere: hashish e marijuana e la cannabis senza distinzione tra indica, sativa, ruderalis o ibrida. ■

---

## Bibliografia

- 1) Baccini C Sostanze d'abuso e tossicodipendenze. Una visione molecolare del fenomeno droga. Ed. Sorbona - Milano 1997
- 2) Ministero dell'Interno Direzione Centrale per i Servizi Antidroga. Attività di Coordinamento Investigativo e Strategia di Contrasto in Ambito Internazionale. E-mail: direzione.antidroga@interno.it
- 3) Andreoli V, Maffei F, Tamburino G: Il ciclo della droga Mondadori 1978
- 4) Serpelloni G, Gomma M, Rimondo C, Seri C, Bertol E, Mari F: Cannabis e danni alla salute. Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Italian Journal on Addiction 2011; 1: 35 - 42
- 5) Jose Mannu Dipendenza e droghe d'abuso, 2014 <http://www.civica19.com>
- 6) Green AR, Goodwin GM: Ecstasy and neurodegeneration: ecstasy's long term effects are potentially more damaging than its acute toxicity. *Brit Med J* 1996; 312:1493
- 7) Rapporto Roma Capitale, Agenzia Capitolina sulle Tossicodipendenze, 2014 [repertazione on line].
- 8) Rapporto Luca Sidoti direttore responsabile Smartweek: 2013:l'anno delle nuove droghe, 14 febbraio 2014
- 9) Dipartimento Politiche Antidroga. Relazione annuale al Parlamento (2013) sull'uso di sostanze stupefacenti e sulle tossicodipendenze in Italia

## L'OTITE MEDIA NEL BAMBINO: UNA SERIA COMPLICANZA DEI RAFFREDDAMENTI

Massimo Cervellini - Angelo Rollo



In ogni stagione, ma prevalentemente nei mesi più freddi, quando è più facile e frequente che si manifestino infiammazioni delle alte vie respiratorie (quasi sempre di origine inizialmente virale), è possibile il coinvolgimento infiammatorio e infettivo dell'orecchio medio, di quel distretto cioè dell'orecchio che si trova tra il comparto esterno e quello interno.



Figura 1. Suddivisione dell'orecchio nei compartimenti esterno, medio, interno.

L'orecchio medio è formato da una cavità (cas-

sa timpanica) che comunica con l'esterno tramite un canale, la tuba di Eustachio, che permette la comunicazione aerea con lo spazio rinofaringeo, collocato posteriormente alle fosse nasali. (Fig.1)

All'interno dell'orecchio medio sono posizionati tre piccoli ossicini, il martello, l'incudine e la staffa, articolati l'uno con l'altro per consentire la trasmissione dei suoni provenienti dall'orecchio esterno attraverso la membrana timpanica, fino all'orecchio interno, ove l'onda sonora si trasformerà in impulso bioelettrico che percorrendo il nervo acustico, giungerà fino alla corteccia cerebrale temporale.

Per svolgere correttamente la sua funzione, la cavità timpanica deve contenere aria che abbia gli stessi valori di pressione di quella esterna. Questo avviene grazie alla tuba di Eustachio che, aprendosi e chiudendosi più volte al minuto, durante la deglutizione, i movimenti della mandibola, garantisce un continuo ricambio.

La tuba presenta differenze anatomiche di disposizione spaziale e di lunghezza tra soggetti adulti e bambini.

	BAMBINO	ADULTO
		
Diámetro della tuba	più piccolo	più grande
Direzione dell'innervazione in rinofaringe	orizzontale	più verticale, favorito dalla forza di gravità
Consistenza	più morbida, dunque collassabile	più rigida
Lunghezza della tuba	più corta (9mm)	più lunga (18 mm)
Forma della apertura nel rino-faringe	tondeggiante	oblunga

Figura 2. Differenze tra le caratteristiche della tuba di Eustachio del bambino e dell'adulto.

La conformazione più corta e meno inclinata (quasi orizzontale) nel bambino, favorisce il più facile coinvolgimento dell'orecchio medio del piccolo soggetto da parte dei processi infiammatori delle alte vie respiratorie (fosse nasali, faringe). Tali processi portano a un edema della mucosa tubarica che determina una chiusura parziale, momentanea o persistente di questa. (Fig. 2)

Tale blocco di circolazione aerea conduce a sua volta a una riduzione della pressione all'interno della cassa favorita da un riassorbimento da parte della mucosa di rivestimento. Si crea così un meccanismo di depressione che altera il movimento della catena degli ossicini con conseguente riduzione dell'intensità e distorsione dei suoni percepiti dal soggetto, che potrà lamentare dolore anche molto marcato.

La mancanza di una buona pressurizzazione dell'orecchio medio determinerà inoltre il formarsi di muco denso o pus (tipici batteri riscontrati sono lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, la *Moraxella catarrhalis*), con ulteriore aggravamento della capacità uditiva e aumento delle possibilità di rischio di complicanze di strutture anatomiche anche contigue all'orecchio come le meningi, il nervo facciale, il tessuto cerebrale o l'estensione verso la setticemia. Fortunatamente tali complicazioni sono oggi divenute più rare grazie anche all'uso degli antibiotici.

Nei bambini, soprattutto tra i 3 e i 6 anni, le tube possono essere ulteriormente ostacolate nella loro funzione dalla presenza delle vegetazioni adenoidi (tonsilla faringea), collocate



Figura 3. Adenoidi normotrofiche.



Figura 4. Ostruzione dell'ostio tubarico da parte del tessuto adenoidico ipertrofico.

proprio a ridosso delle aperture faringee delle tube (osti tubarici). Le adenoidi tendono, per loro costituzione e dopo aggressioni microbiche, ad aumentare il loro volume (ipertrofia), occupando uno spazio aereo sempre maggiore e di fatto bloccando parzialmente o totalmente l'apertura di uno o di entrambi i canali tubarici. Salvo particolari situazioni (stimoli allergici, sinusiti, etc.), intorno alla pubertà le adenoidi riducono molto il loro volume, con relativo ampliamento dello spazio aereo attorno agli osti delle tube di Eustachio. Ciò fa diminuire sensibilmente gli episodi di otite media. (Fig. 3,4)

Anche l'allergia respiratoria (e anche - come sembrerebbe - quella di origine alimentare), oggi presente in molti bambini (un caso su tre/quattro), non solo può aumentare la probabilità di contrarre infezioni che coinvolgano anche le tube e l'orecchio medio ma già di per sé stessa determina lo stato di flogosi che può alterare tali distretti. Di ciò si dovrà tener conto quando si imposterà la terapia farmacologica.

Da queste premesse appare evidente come la possibilità di evitare le otiti medie nei bambini passi principalmente da una prevenzione delle infezioni respiratorie coinvolgenti le vie nasali e la faringe, e da una diminuzione del possibile blocco meccanico delle due tube di Eustachio causato da altri fattori come le vegetazioni adenoidee o le allergie. Da più di un decennio si sono evidenziate altre possibili cause o concause di infiammazione delle alte vie respiratorie, orecchio medio compreso, come il reflusso gastro-esofago-faringeo, la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, lo smog delle città o delle aree industriali, il fumo passivo, le sindromi con deficit immunitario, malformazioni cranio-facciali (es. palatoschisi), le discinesie ciliari: anche di tutto questo il pediatra e l'otorinolaringoiatra dovranno tenere conto, avvalendosi di altri consulenti specialisti.

Nella sua forma acuta, l'otite media del bambino è al secondo posto dopo il raffreddore comune tra le patologie per le quali viene richiesta una visita al pediatra di famiglia. Il suo picco di incidenza e la prevalenza sono compresi tra i 6 e i 20 mesi d'età, in prevalenza maschi; dopo i 2 anni l'incidenza si abbassa progressivamente. Essa è senz'altro tra le cause più frequenti di prescrizione di farmaci antimicrobici ai bambini ed è il principale motivo per sottoporre un bimbo a un intervento chirurgico (timpanostomia e/o adenoidectomia).

La sintomatologia è variabile specie nei neonati e nei piccoli. Il dolore può dare irritabilità o disturbi del sonno o delle abitudini alimentari. La febbre non è sempre necessariamente presente. La visita specialistica otorinolaringoiatrica e indagini diagnostiche-strumentali oggi eseguibili (come l'esame timpanometrico, l'esame audiometrico, la fibroscopia delle alte vie respiratorie quando utile)

consentono una diagnosi e la relativa terapia.

La terapia medica rappresenta il primo e principale approccio al trattamento delle otiti medie e alla loro prevenzione. I controlli otoscopici da parte del pediatra e/o dell'otorinolaringoiatra sono importanti, non tanto nelle forme acute, ove il dolore del bambino è il vero campanello di allarme facilmente individuabile, quanto nelle forme subacute o croniche che possono sfuggire all'attenzione dei genitori, e dove spesso l'unico segnale è rappresentato dall'abbassamento delle capacità uditive (ipoacusia). Le linee guida della Società Italiana di Pediatria suggeriscono un pronto impiego degli antibiotici solo nei bambini di età inferiore ai 6 mesi o nei bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi con diagnosi di otite certa. Al di sopra di questi limiti è consigliata un'attesa vigile eccetto che nelle forme gravi e bilaterali. In Italia oltre l'80% delle otite è trattato però con gli antibiotici, a dimostrazione che l'atteggiamento di "vigile attesa" non viene rispettato nella routine ambulatoriale. Ciò si ripercuote sull'aumento della resistenza batterica nei confronti degli antibiotici. In Paesi come ad esempio l'Olanda, dove l'uso di tali farmaci nell'otite è molto meno comune, i tassi di resistenza antimicrobica per i patogeni principali sono inferiori a quelli dei Paesi in cui l'antibiototerapia viene attuata all'esordio della malattia.

L'atteggiamento di attesa presuppone naturalmente un controllo otoscopico reale, non telefonico, nell'arco delle 24 - 48 ore (ossia due controlli a breve distanza di tempo).

Oltre al continuo perfezionamento della terapia antibiotica, la ricerca farmacologica mette a disposizione molecole ad azione antinfiammatoria, antiallergica, immunostimolante, sia per via locale che sistemica, tali da poter gestire al meglio l'otite media del bambino, con rari e in genere non importanti effetti collaterali. Dunque anche se usati a lungo termine, i farmaci preventivi delle disfunzioni tubariche e dell'ipertrofia adenoidea dimostrano un'ottima compliance anche nei soggetti più piccoli. La prevenzione dell'otite media infantile prevede un approccio mirato alle vie nasali e alle loro frequenti patologie, e a ridurre l'eccessivo volume delle vegetazioni adenoidee; attuare i frequenti la-

vaggi giornalieri endonasali con soluzioni saline isotoniche (di routine) e ipertoniche (durante raffreddamenti acuti per 7-10 giorni), impiegare gli immunostimolanti (da iniziare molto prima dell'apertura delle scuole a metà settembre), e l'evitare al bambino, soprattutto nella prima infanzia, luoghi di aggregazione come l'asilo-nido o la scuola materna fino a quando le condizioni generali e locali siano ritornate ottimali, potranno evitare le recidive e la cronicizzazione della patologia; purtroppo lo sviluppo attuale della nostra società troppo spesso non consente di attuare quelle accortezze e precauzioni da parte della famiglia del bambino che consentirebbero di tutelarne al meglio durante le malattie da raffreddamento; non viene più attuata la convalescenza, riportando il bambino troppo rapidamente in società con altri coetanei, creando un circolo vizioso fra malattie delle vie respiratorie recidivanti e immunodepressione del sistema linfatico del bambino perché eccessivamente sollecitato dalle stesse infezioni, favorendo di fatto le complicanze come l'otite media recidivante o cronica.

Attualmente in ambito pediatrico si manifestano due opposti ragionamenti e due conseguenti opposte filosofie operative: da un lato c'è chi propone (più classicamente) la sospensione temporanea dell'accesso a scuola per un lasso di tempo che va oltre la completa remissione dei sintomi (convale-

scenza!); dall'altro lato c'è chi - valutando come impossibile per l'organizzazione familiare avere a disposizione qualcuno che possa accudire il piccolo malato per tempi prolungati - ritiene di far riammettere il bimbo in comunità scolastica anche il giorno successivo allo sfebbramento.

Probabilmente in attesa di migliori conoscenze sul sistema immunitario del bambino, sarebbe auspicabile dare al genitore-lavoratore la possibilità di usufruire di più giorni per assistere il proprio figlio convalescente. Anche l'uso di particolari classi di antibiotici, i macrolidi (azitromicina), ripetuti ciclicamente per diversi mesi, per contrastare le recidive della malattia, non sembra aver portato a un miglioramento statisticamente significativo, oltretutto con il rischio di un incremento delle resistenze batteriche.

Infine, nei casi di fallimento della terapia medica sia pur ben eseguita ad opera dell'otorinolaringoiatra e dei genitori o dopo un elevato numero di episodi di recidive, con conseguente cronicizzazione della patologia, la via chirurgica (in anestesia generale) di asportazione delle vegetazioni adenoidiche con o senza l'inserimento di tubicini di ventilazione trans-timpanici (Fig. 5), può rappresentare la soluzione terapeutica migliore per prevenire sequele arrecanti inevitabilmente danni a un organo sensoriale fondamentale per l'apprendimento in generale e in particolare del linguaggio. ■

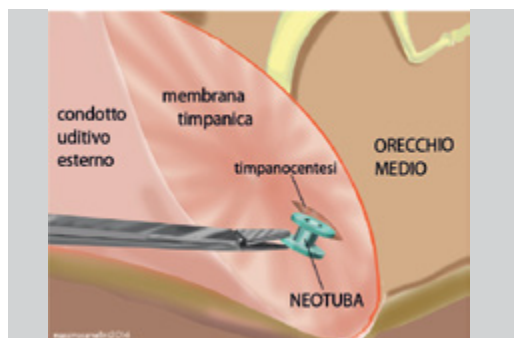


Figura 5. Inserimento del tubicino di drenaggio (neotuba) nell'apertura chirurgica praticata sulla membrana timpanica (timpanocentesi).

#### Riferimenti bibliografici

- "Le Malattie dell'Orecchio in Età Pediatrica", Nicola Principi-Desiderio Passali - EDIMES 1999.
- "La Patologia Infiammatoria ed Infettiva delle Prime Vie Aeree" - Relazione Ufficiale XCVI Congresso Nazionale - Rimini 13-16 Maggio 2009, di Desiderio Passali - Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale - Edito Torgraf.

Presso la BIOS S.p.A. di Roma in via Domenico Chelini 39, il dr. Massimo Cervellini, e il dr. Angelo Rollo Medici Chirurghi Specialisti in Otorinolaringoiatria, svolgono attività di consulenza nell'ambito del servizio di Otorinolaringoiatria e Otorinolaringoiatria Pediatrica.

**Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641**

## UNA RIFLESSIONE DI SISTEMA ...

Un'estrema sicurezza di sé e delle proprie idee è di primaria importanza per ottenere il consenso e la sottomissione degli altri, e questo tratto personale non è necessariamente connesso con l'intelligenza. In realtà, può essere il contrario. Una caratteristica fondamentale della politica economica, estera e militare e di buona parte dei piani aziendali è che il rapporto fra una particolare azione e il suo risultato è nel migliore dei casi incerto e molto spesso ignoto.

Nessuno può dire con sicurezza quali saranno le conseguenze ultime di un aumento dei tassi d'interesse, di un atto a favore di un governo in crisi, di un intervento militare accuratamente pianificato. In questi casi il potere – la capacità di sottomettere gli altri alla propria volontà – regolarmente finisce nelle mani di coloro che riescono ad affermare con la massima convinzione quello che non sanno. Il potere non emana dalla persona che sa; va a quella che, spesso per stupidità, crede di sapere e riesce a persuaderne gli altri.

John Kenneth Galbraith in

**Anatomia del potere**

Ediz. Mondadori (1984); pag. 52



# KAPPA E LAMBDA LIBERE: UN UTILE MONITORAGGIO

Barbara De Paola - Paolo Macca

Le immunoglobuline o anticorpi vengono prodotte dalle plasmacellule e sono composte da 2 catene leggere, di tipo kappa ( $\kappa$ ) o di tipo lambda ( $\lambda$ ) e da due catene pesanti di tipo A, M, D, G ed E. Ogni plasmacellula produce un solo tipo di catena pesante e un solo tipo di catena leggera per cui esistono 10 sottotipi di immunoglobuline normali. In condizioni fisiologiche le catene leggere vengono prodotte in eccesso rispetto alle catene pesanti ed entrano in circolo nel sangue come catene leggere libere (Free Light Chain).

La quantità di FLC in circolo riflette il bilancio tra la loro produzione da parte delle plasmacellule e la loro escrezione da parte del rene. Le FLC esistono in forma di monomeri o dimeri: le  $\kappa$  circolano nel sangue come monomeri mentre le  $\lambda$  come dimeri. Inoltre le  $\kappa$  vengono prodotte in quantità circa doppie rispetto alle  $\lambda$ , vengono tutte filtrate attraverso il glomerulo renale e riassorbite quasi completamente nel tubulo prossimale.

La clearance delle FLC  $\kappa$  è più veloce rispetto a quella delle  $\lambda$ , infatti l'emivita delle  $\kappa$  è di 2-3 h mentre quella delle  $\lambda$  è di 4-6 h. Queste diversità nella produzione e clearance delle FLC spiegano il motivo per cui il loro rapporto sierico ( $\kappa/\lambda$ ) in condizioni fisiologiche si attesti attorno al valore 0,58 (Katzmann et al., Clin Chem 2002). L'analisi quantitativa delle FLC è stata resa possibile dallo sviluppo di anticorpi policlonali in grado di riconoscerle esclusivamente quando non legate alle catene pesanti (Bradwell et al., Clin Chem 2001). In presenza di disordini proliferativi monoclonali delle plasmacellule i livelli di FLC sieriche aumentano.

Questi disordini comprendono un ampio gruppo di malattie che va dalla gammapatia monoclonale di incerto significato (MGUS) al plasmacitoma solitario fino al mieloma multiplo (MM) e all'amiloidosi da catene leggere (AL). In

ognuna di queste patologie la determinazione della quantità di immunoglobuline monoclonali circolanti è essenziale nella diagnosi, nella prognosi e nel monitoraggio. Il dosaggio delle FLC sieriche insieme all'immunofissazione e all'elettroforesi sierica permette di individuare l'eventuale presenza di disordini monoclonali delle plasmacellule (Hill et al., Clin Chem 2006).

In presenza di gammapatia monoclonale occorre comunque eseguire una immunofissazione urinaria su un campione di urine delle 24h. Nello screening per l'amiloidosi AL invece oltre ai test sierici va eseguita anche l'immunofissazione urinaria (Dispenziersi et al., Leukemia 2009).

Il dosaggio delle FLC alla diagnosi è utile a fini prognostici nella gammapatia monoclonale di incerto significato (MGUS), nel mieloma multiplo, nel plasmocitoma solitario e nell'amiloidosi AL (Rajkumar et al., Blood 2005; Dispenziersi et al., Blood 2008). Il razionale patogenetico non è stato del tutto compreso ma livelli alterati delle FLC alla diagnosi correlano con una velocità più alta di progressione della malattia (Dispenziersi et al., Leukemia 2009).

Poiché l'emivita delle FLC nel siero è piuttosto breve (2-6 ore), il loro dosaggio è estremamente utile anche nel monitoraggio della malattia. Infatti rappresentano un indicatore utile di risposta alla terapia, consentono di identificare precocemente i pazienti che sono resistenti al trattamento terapeutico e infine sono un marker sensibile di malattia residua tanto da essere stati aggiunti ai criteri di risposta alla terapia internazionali (Gertz et al., 2005; Durie et al., 2006).

**Nel nostro laboratorio il dosaggio delle FLC viene eseguito utilizzando il metodo immunonefelometrico SIE-MENS (BNII e BN PROSPEC) che fornisce risultati in tempi molto rapidi e presenta un'elevata sensibilità. ■**

## Bibliografia

- Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. Clin Chem 2002; 48: 1437-1444.
- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001; 47: 673-680.
- Dispenziersi A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannah S, Blade J et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009; 23: 215-224.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 2005; 79:319-328.
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20:1467-1473.

Presso la BIOS S.p.A. di Roma in via Chelini 39, si esegue di routine, tutti i giorni, il dosaggio delle FLC (Free Light Chain).

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

## ■ SULL' ARTERITE TEMPORALE

*Lelio R. Zorzin, Silvana Francipane*

L'Arterite Temporale (AT) o arterite gigante cellulare è una vasculite granulomatosa che coinvolge le arterie di medio e grosso calibro, con predilezione per quelle extracraniche del capo e del collo, ma con possibile coinvolgimento anche dell'aorta e sue principali diramazioni (1, 2, 3).

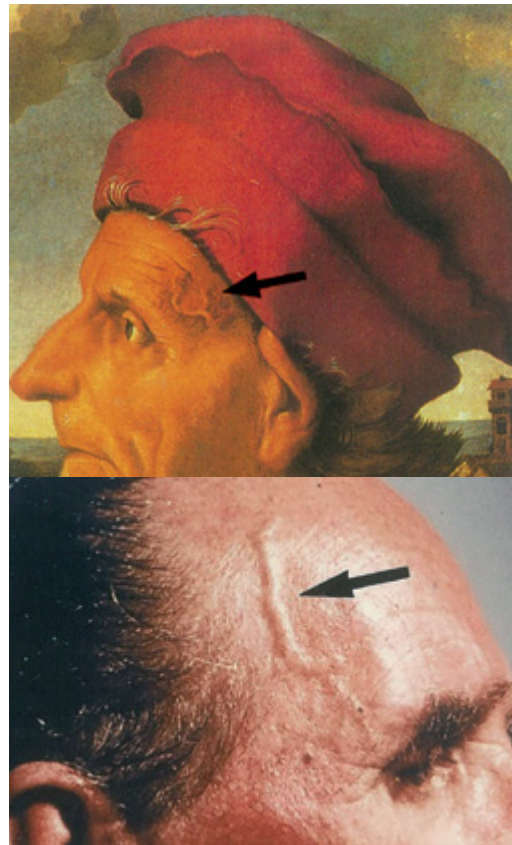
Nel 1960 Paulley e Hughes (4) sostenevano la tesi della condizione prodromica della Polimialgia Reumatica (PMR) nei confronti della AT, al contrario di altri Autori (5) che segnalavano la completa autonomia delle due condizioni morbose, nonostante che i sintomi muscoloscheletrici di entrambe le affezioni potrebbero essere correlati ad una vasculite e una patogenesi immunoflogistica (6).

La AT avrebbe in comune con la PMR una suscettibilità genetica testimoniata in entrambe le affezioni dalla presenza dell'antigene HLA-DR4 (5, 7).

La AT è prevalente nel sesso femminile (3/1) con una insorgenza in età avanzata (50-60 anni); è segnalata una sua incidenza annuale nel nostro paese dell'8,8/100.000 abitanti ultracinquantenni e nel Nord Europa e Nord USA del 6,7/100.000 (5).

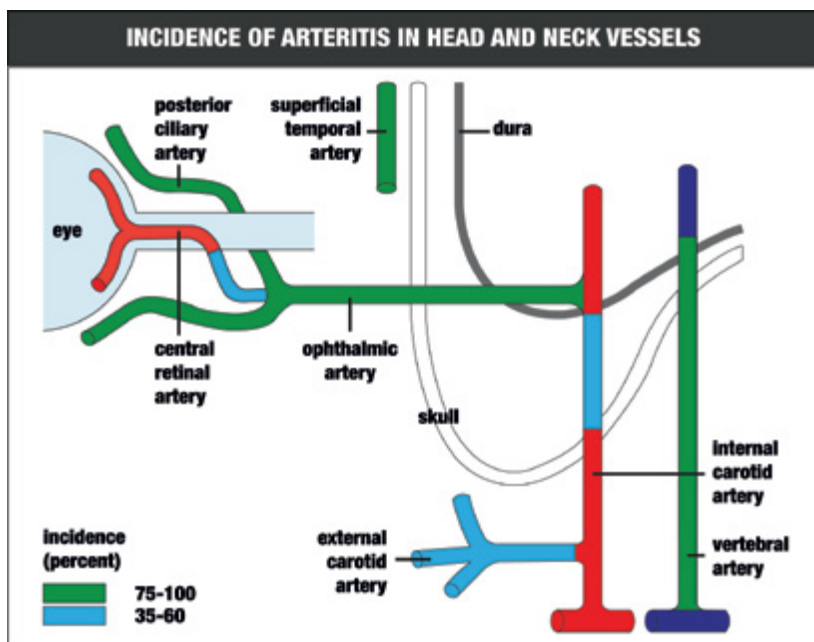
Clinicamente la AT è caratterizzata da segni legati alla sede del coinvolgimento vascolare: sono visibili e palpabili con una particolare configurazione le arterie temporali, che si presentano tortuose, di consistenza aumentata e prive di pulsatilità (Fig. 1); possono coesistere cefalea occipitale o emicrania e una particolare reazione dolorosa del cuoio capelluto quanto si spazzolano i capelli.

L'arterite può causare lesioni ischemiche del nervo ottico con perdita totale o parziale del visus, lesioni ischemiche della retina, infarto coroidale; la cecità, irreversibile se non trattata precocemente, può limitarsi anche a una parte del campo visivo, ma può coinvolgere anche l'altro occhio (Fig. 2 - pagina successiva).



*Figura 1. La arterite gigante-cellulare ieri e oggi: in alto ritratto di Francesco Gambetti (1505) di Piero di Cosimo (1462-1521); sotto Arterite di Horton in un soggetto ultracinquantenne.*

Si può verificare anche dolore alla masticazione, dovuto a una "claudicatio" dei muscoli masticatori, associata alla perdita del gusto (5). La AT può coinvolgere anche vasi di calibro maggiore, quali l'aorta nel 10-15% dei casi, con possibile dissecazione o rottura del vaso (8,9). Si associano, in ordine decrescente, vertigini, astenia, depressione del tono dell'umore, deficit cognitivo-mnesico, ipoacusia; viene segnalata anche la possibile coesistenza di ipotiroidismo. Al contrario di altre vasculiti la AT non coinvolge la cute e i reni (5), mentre l'impegno polmonare, per quanto raro, è sostenuto da alcuni Autori (10, 11, 12, 13).



primo mese di trattamento. Viene segnalata anche la possibile associazione del cortisone con il methotrexate, ciclofosfamide e infliximab (1). Durante la terapia con cortisone particolare attenzione deve essere rivolta ai livelli di glicemia, in quanto è possibile l'insorgenza del diabete; altre possibili complicazioni sono la cataratta e l'osteoporosi, che può comportare il rischio di fratture vertebrali in relazione alla durata del trattamento steroideo (1,5). ■

Figura 2. Incidenza della Arterite gigante-cellulare a carico dei vasi del capo e collo (da J. H. Klippel e P. A. Dieppe: *Practical Rheumatology*. Ed. Mosby-1995).

Dal punto di vista anatomo-patologico la AT è una panarterite con formazione di un granuloma a cellule giganti in corrispondenza della lamina elastica interna, che è danneggiata; l'avventizia è abitualmente invasa da cellule infiammatorie e la tunica media è infarcita da cellule giganti polinucleate e cellule mononucleate di tipo istiocitario. L'arteria ha un lume ristretto per proliferazione dell'intima, talvolta ostruito da trombosi (Fig. 3).

La diagnosi e il monitoraggio della AT si avvale, oltre che dell'andamento della VES e PCR (14), anche del dosaggio delle cellule CD8+ suppressor/Cytotoxic (15). La diagnosi di certezza della AT si basa fondamentalmente sul risultato della biopsia e relativo esame istologico (16), ma può avvalersi anche della Risonanza Magnetica e della colorodopplerultrasonografia (17). La prognosi è di 2-4 anni di terapia. Nella tabella 1 sono riportati i criteri diagnostici della AT.

La terapia delle AT è analoga a quella della PMR ma più drastica (18): in fase di attacco si consigliano 40-60 mg/die di prednisone, mentre nel caso di compromissione del visus si deve ricorrere a una posologia di prednisone in ragione di 80-100 mg/die endovena per 15-20 giorni, oppure a boli di 1000 mg di metil-prednisolone/die per alcuni giorni.

In definitiva, il goal della terapia cortisonica è il controllo sintomatico della affezione già nel

portare il rischio di fratture vertebrali in relazione alla durata del trattamento steroideo (1,5). ■

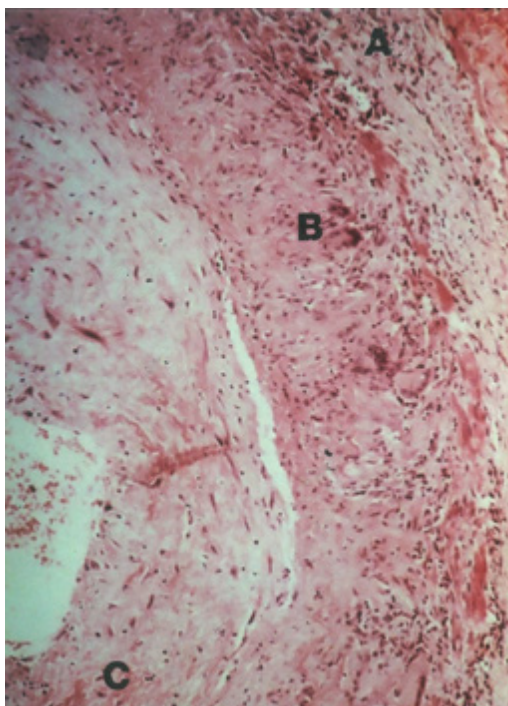


Figura 3. Biopsia di una arteria temporale (E-e x 400): infiltrazione infiammatoria in tutta la parete dell'arteria con distruzione della lamina elastica. A) cellule infiammatorie; B) cellule giganti nella parte esterna della fascia muscolare; C) intima.

## TABELLA 1

### CRITERI DIAGNOSTICI DELL'ARTERITE TEMPORALE (secondo ACR-1990 modificata)

- 1) età di esordio della malattia > di 50 anni;
- 2) cefalea, disturbi visivi e della masticazione;
- 3) coesistenza di una polimialgia reumatica;
- 4) alterazione della arteria temporale (visibile e/o alla biopsia);
- 5) VES > 50 mm/lh;
- 6) drammatica risposta alla terapia cortisonica.

### Bibliografia

- 1) Talarico R, Stagnaro C, D'Ascanio A, Bombardieri S. Analisi retrospettiva di una coorte di 196 pazienti con arterite temporale. *Reumatismo* 2008 (60 ns/l): 176
- 2) Hyle V, Silverman B, Silman A et al. Polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis in generale practice. *Br Med J*. 1985; 13:385-8
- 3) Espitia O, Neel A, Leux C et al. Giant cell arteritis with or without aortitis at diagnosis. A retrospective study of 22 patients with longterm follow-up. *J Rheumatol* 2012; 39 (11): 2157-62
- 4) Paulley J W, Hughes J P Giant cell arteritis or arthritis of the aged. *Br Med J*. 1960; 2:1562-7
- 5) Hazleman BL Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. In JH Klippel, PA Dieppe: *Practical Rheumatology*. 39: 385-392. Ed. Mosby 1995
- 6) Zorzin LR, Francipane S. La polimialgia reumatica, malattia degli ultracinquantenni. *Diagnostica BIOS*, 2011; 1:7-9
- 7) Sakhas LI, Loqueman N, Panayi GS et al. Immunogenetics of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheum*. 1990;29:331-4
- 8) Espitia D, Agard C. Aortitis in giant cell arteritis and its complications. *Rev Med Int*. 2013; 34 (7): 412-20
- 9) Daumas A, Rossi P, Bernard-Guervilly F et al. Clinical, laboratory, radiological features, and outcome in 26 patients with aortic involvement amongst a case series of 63 patients with giant cell arteritis. *Rev Med Int* 2014; 35 (1): 4-15
- 10) Rodat O, Burelin F, Weber M et al. Manifestations broncho-pulmonaires de la maladie de Horton: a propos di une observation. *Rev Med Interne* 1983; 4:225-30
- 11) Karam GH, Fulmer JD Giant cell arteritis presenting as interstitial lung disease. *Chest* 1982; 82:781-4
- 12) Chassogne P, Gligorov J, Dominique S. Pulmonary artery obstruction and giant cell arteritis. *Ann Intern Med*. 1995; 126:732
- 13) Manganelli P, Pesci A, Carotti M et al. Le manifestazioni polmonari delle vasculiti sistemiche. *Reumatismo*. 1997; 49;2:117-125
- 14) Kyle V, Lawston TE, Hazleman BL. ESR and C-reactive protein in the assessment of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis on presentation and during follow-up. *Ann Rheum Dis*. 1989; 48:408-9
- 15) Dasgupta B, Duke O, Kyle V et al. Antibodies to intermediate filaments in polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis: a sequential study. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46:746-9
- 16) Nordberg E, Bengtsson BA. Epidemiology of biopsy proven giant cell arteritis. *J Intern Med*. 1990; 227:233-6
- 17) Karassa FB, Matsayas MI, Schmidtw A. et al. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med*. 2000; 142:359-69
- 18) Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimes in the first 2 months. *Ann Rheum Dis*. 1989; 48:658-61

# LA RISPOSTA IMMUNITARIA E LA PRATICA CLINICA

Giuseppe Luzi

Lo studio dei parametri della risposta immunitaria che vengono utilizzati nella pratica clinica è oggi possibile ricorrendo a indicatori di semplice attuazione e altamente informativi. Non è possibile, tuttavia, effettuare uno screening generale “onnicomprensivo” della risposta immunitaria, poiché la natura delle componenti (molecolari e cellulari) che formano il sistema immunitario è fortemente integrata e quindi la ricerca di marker significativi necessita sempre di un’adeguata informazione derivante dalla clinica.

In sostanza il sistema immunitario è una struttura che controlla un insieme di reazioni biologiche, non solo di pura “difesa”, e sue perturbazioni devono essere attentamente e prudentemente analizzate prima di formulare una diagnosi. Uno schema utile da tenere presente nella pratica medica concerne la distinzione delle malattie del sistema immunitario:

- 1) deficit (umorali e cellulari)
- 2) patologie autoimmunitarie (d’organo o sistemiche)
- 3) reazioni allergiche.

Il sistema immunitario è, per definizione, coinvolto nelle patologie infettive e in corso di risposta neoplastica, svolgendo anche un ruolo (non sempre definito) nell’ambito delle forme degenerative. È evidente che se abbiamo il sospetto di una mononucleosi infettiva o se vogliamo monitorizzare l’andamento degli anticorpi nel corso di un’epatite, la nostra attenzione si rivolgerà alla ricerca di anticorpi specifici (IgG o IgM), e questa osservazione vale per numerose altre circostanze.

In corso di crescita neoplastica l’approccio è più limitato, ma non dobbiamo dimenticare le condizioni che si associano ad alcune forme neoplastiche di tipo sistemico (leucemia, linfomi) nelle quali compare spesso un grave deficit immunitario. Ma, al di là di quanto monitorizzabile in singole forme specifiche di malattia, è possibile avere un quadro utile della risposta immunitaria ricorrendo ad alcune indagini di laboratorio con-

siderate ormai quasi di routine: esame emocromocitometrico con formula leucocitaria (avendo cura di osservare il numero assoluto delle cellule leucocitarie per mmc e non solo considerando la loro percentuale), protidogramma elettroforetico con protidemia, dosaggio delle immunoglobuline sieriche (IgG, IgA e IgM), dosaggio delle frazioni del complemento (C3 e C4), studio delle sottopopolazioni linfocitarie.

Le informazioni che si ricavano da questo gruppo di analisi sono consistenti e forniscono al medico gli strumenti per confermare o escludere sospetti diagnostici. Ma talora rappresentano una traccia che può essere solo di “partenza” per ulteriori approfondimenti. Si tratta di analisi che non vanno proposte se non basandosi su un quadro clinico **ben definito** o, quanto meno, giustificabile alla luce del sospetto diagnostico.

Quando si dosano le immunoglobuline bisogna ricordare che è importante avere riferimento all’età del paziente, differenziando tra età pediatrica e adulta. Nella valutazione dei globuli bianchi è anche opportuno ricordare che alcuni parametri, come il numero dei linfociti, sono *age-related*. I bambini hanno in percentuale più linfociti dell’adulto.

La lettura del protidogramma fornisce una prima approssimazione importante sugli anticorpi e, assieme alla protidemia (dosaggio delle proteine del sangue), informazioni utili di varia natura (per esempio alcuni deficit immunitari possono essere facilmente diagnosticati osservando la frazione gamma; se questa è ridotta e il paziente presenta infezioni ricorrenti la diagnosi è vicina). È noto che la risposta immunitaria dipende da molti fattori integrati, e lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie completa questo quadro di insieme (linfociti T, T helper, T citotossici, linfociti B, cellule natural killer).

Vengono di seguito riportati i parametri di più frequente utilizzo nel monitoraggio della risposta immunitaria con i valori di riferimento nel range della norma.

### FORMULA LEUCOCITARIA

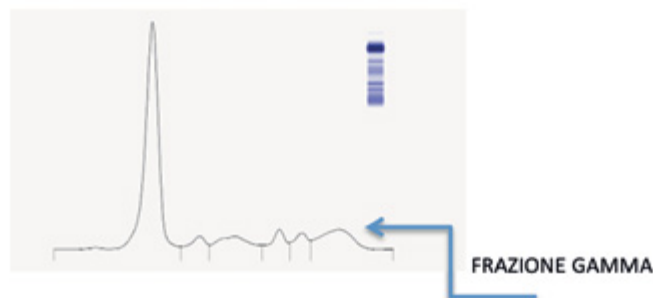
-----FORMULA LEUCOCITARIA-----

LINFOCITI.....	%	25	-	40	mla/mmc	1,0	-	4,0
MONOCITI.....	%	3	-	10	mla/mmc	0,13	-	1
GR.NEUTROFILI.....	%	50	-	70	mla/mmc	2,20	-	7,0
GR.EOSINOFILI.....	%	1	-	4	mla/mmc	0	-	0,4
GR.BASOFILI.....	%	0	-	1	mla/mmc	0	-	0,2

### PROTIDOGRAMMA ELETTROFORETICO

ALBUMINA.....	%	55,1	-	65,6				
ALFA 1.....	%	3,0	-	5,2	(OROSOM., ALFA1 A.TRIP.)			
ALFA 2.....	%	7,6	-	12,1	(ALFA2 MACROG., APTOGL.)			
BETA 1.....	%	4,9	-	7,2	(TRANSFERRINA)			
BETA 2.....	%	3,3	-	6,1	(C3)			
GAMMA.....	%	10,9	-	19,0	( IGA , IGG , IGM)			
RAPPORTO A/G.....		1,2	-	1,9				

### TRACCIATO DI UN PROTIDOGRAMMA NORMALE



FRAZIONE GAMMA

## DOSAGGIO DELLE IMMUNOGLOBULINE SIERICHE

IMMUNOGLOBULINE M (IgM).....	mg/dl	Uomo/Donna: 40 - 230 Bambini: nascita 6 - 15 1 - 6 mesi: 11 - 60 17 - 16 mesi: 28 - 124 2 - 3 anni: 28 - 131 4 - 6 anni: 20 - 115 7 anni: 24 - 98 8 - 10 anni: 27 - 120 11 - 14 anni: 26 - 135
IMMUNOGLOBULINE A (IgA).....	mg/dl	Uomo/Donna: 70 - 400 Bambini: Nascita: non rilevabile 1 - 6 mesi: 20 - 72 7 - 16 mesi: 27 - 169 2 - 3 anni: 35 - 251 4 - 6 anni: 48 - 336 7 anni: 89 - 559 8 - 10 anni: 75 - 578 11 - 14 anni: 92 - 664
IMMUNOGLOBULINE G (IgG).....	mg/dl	Uomo/Donna: 700 - 1600 Bambini: nascita : 698 - 1670 1 - 6 mesi : 218 - 636 7 - 16 mesi : 292 - 1070 2 - 3 anni : 423 - 1334 4 - 6 anni : 539 - 1597 7 anni : 638 - 1783 8 - 10 anni : 583 - 1673 11- 14 anni : 502 - 1631

## SOTTOPOPOLAZIONI DEI LINFOCITI NEL SANGUE PERIFERICO

### VALORI NORMALI

CD3+: 67-81% (1.100-2.200)

CD3+/CD4+: 39-53% (630-1.400)

CD3+/CD8+: 21-32% (350-810)

Ratio CD4/CD8: 1.2-2.4

CD3neg/CD16+CD56+ (NK): 7-19 (140-420)

CD19+: 7-16 (100-410)



LINFOCITI T



LINFOCITI T helper



LINFOCITI T citotossici



CELLULE natural killer



LINFOCITI B

Presso la BIOS S.p.A. di Roma, in via Chelini 39, il prof. Giuseppe Luzi, prof. associato di Medicina Interna (f.r.) svolge attività di consulenza specialistica in qualità di Immunologo Clinico.

**Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641**

## I BENEFICI CLINICI DELLA RICERCA: SELEZIONE DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

### UN FARMACO ANTIMORBILLO È STATO IDEATO PER EVITARE MALATTIA E CONTAGI

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Georgia+State+University+and+science+translational+medicine+and+morbillivirus>

Sviluppato e testato con successo su animali un farmaco anti-morbillo che protegge dalla malattia gli individui infettati dal virus e ne previene la diffusione ad altri soggetti.

È il frutto della ricerca condotta presso l'Istituto delle Scienze Biomediche presso la Georgia State University ad Atlanta in USA e la Divisione di Medicina Veterinaria dell'Istituto Paul-Ehrlich a Langen in Germania, pubblicata sulla rivista internazionale *Science Translational Medicine*.

Nome in codice del farmaco sperimentale è 'ERDRP-0519', si prende per bocca, costa poco ed è facile da produrre e conservare, per cui potrebbe divenire un ottimo alleato del vaccino anti-morbillo.

### NEL REGNO UNITO RIVOLUZIONE PER LA SANITÀ: IL DOTTORE VISITA SU SKYPE E GLI AMBULATORI SARANNO APERTI DI SERA E ANCHE NEI FINE SETTIMANA



I medici generici britannici: General Practitioner (GP) visiteranno anche via Skype quei pazienti che hanno difficoltà a muoversi. È una delle novità introdotte dal Ministero della Sanità in una "rivoluzione" per gli ambulatori del Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord.

Gli orari di apertura saranno inoltre estesi alla sera e al fine settimana, per permettere anche a chi lavora fino a tardi, come ad esempio i dipendenti della City di Londra, di vedere il proprio dottore.

A questo piano, che riguarderà 7 milioni di pazienti, sono stati destinati 50 mln di sterline.

### LANCIATA DALL'UNIONE EUROPEA LA CAMPAGNA DI CONSULTAZIONE "MHEALTH": SANITÀ MOBILE.

SI VUOLE PUNTARE IN FUTURO ALL'USO DI APPLICAZIONI INFORMATICHE "APP" INSTALLATE SU TELEFONI CELLULARI, TABLET, E ALTRI APPARECCHI WIRELESS PER CONTROLLARE LO STATO DI SALUTE E DI FORMA FISICA. GIÀ DISPONIBILI 100MILA APPLICAZIONI PER LA SALUTE DEDICATE AI DISPOSITIVI DI TIPO MOBILE.

CALCOLATI RISPARMI PER IL SISTEMA SANITARIO PER QUASI 100 MLD DI EURO.

Migliorare la salute e il benessere dei cittadini con dispositivi mobili. Questo è l'obiettivo della Commissione Europea. L'iniziativa fa parte del Programma "eHealth", che ha come obiettivo il miglioramento di prodotti, servizi e processi sanitari attraverso l'utilizzo di tecnologie "Information and Communication Technology" (ICT), integrandole pienamente nei metodi tradizionali di erogazione delle cure sanitarie.

Calcolati risparmi che potrebbero raggiungere quasi 100 miliardi di euro per il Sistema Sanitario tra appena tre anni, nel 2017. Sono quelli che



potrebbero venire dalle 'app' (il termine deriva dall'abbreviazione di "applicazione") per la salute installate sugli smartphone, che oggi sono già quasi 100mila disponibili su varie piattaforme tra cui iTunes, Google Play, Windows Marketplace e BlackBerry World.

È quanto prevede la Commissione Europea, che ha lanciato una consultazione pubblica sulla "mHealth", ovvero la Sanità mobile sul cellulare, per stabilire le regole. Secondo i dati citati da Bruxelles, questa prenderà sempre più piede a livello globale tanto che entro il 2017 si prevede che saranno ben 3,4 miliardi le persone con uno smartphone e di queste la metà faranno uso di 'app' di sanità mobile. Per esempio, con un'applicazione su smartphone si possono misurare i parametri vitali come la pressione, controllare le somministrazioni di insulina per i diabetici, guidare i regimi alimentari, ricordare ai pazienti di assumere farmaci e così via.

La mHealth permette quindi un maggiore monitoraggio della salute dando allo stesso tempo più autonomia al paziente gravando meno sul sistema sanitario, facilitando anche la prevenzione e aprendo un mercato per "start up" e servizi innovativi. La consultazione lanciata da Bruxelles, rivolta in particolare ad associazioni di consumatori e pazienti, operatori sanitari, ospedali e altre strutture, autorità pubbliche, sviluppatori di 'app', fornitori di servizi di telecomunicazione, produttori di dispositivi mobili, resterà aperta sino al 3 luglio 2014. Ci sono infatti da affrontare questioni come la sicurezza delle 'app', l'uso dei loro dati e la privacy, l'assenza di interoperabilità tra le soluzioni disponibili, la scarsa conoscenza della normativa applicabile in questo nuovo campo.

Nel comunicato di presentazione dell'iniziativa, la dottoressa Neelie Kroes, Vicepresidente e Commissaria responsabile per l'Agenda digitale, ha dichiarato: "La Sanità mobile permetterà di ridurre il numero di visite costose in ospedale, di coinvolgere i cittadini nella gestione della propria salute e del proprio benessere e di promuovere la prevenzione. Inoltre, presenta opportunità da sogno per il fiorente comparto economico delle "app" e per gli imprenditori in questo campo".

Si prevede che diventerà un sistema sanitario per tutti: moderno, più efficiente e sostenibile e i vantaggi, come intuisce e dichiara il dottor Tonio Borg in occasione del lancio di "mHealth", Commissario europeo per la Salute, non finiscono qui: "La "mHealth" presenta forti potenzialità perché permette ai cittadini di occuparsi in prima persona della propria salute e di restare in forma più a lungo e ai pazienti di beneficiare di cure di qualità in condizioni più confortevoli; inoltre, snellisce il lavoro degli operatori sanitari. Per questo esplorare le soluzioni offerte dalla sanità mobile può essere la strada da percorrere per arrivare a sistemi sanitari più moderni, più efficienti e più sostenibili."

#### **DURANTE LA GRAVIDANZA MOLTO IMPORTANTI L'ALIMENTAZIONE E L'IGIENE ORALE MATERNA, PER AVERE DENTI SANI NEI FIGLI**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753535>

Una ricerca pubblicata su la Rivista *Pediatrics*, condotta su 207 donne incinte dall'Università di Manitoba, in Canada, dimostra che bassi livelli di vitamina D in gravidanza indeboliscono lo smalto dei denti dei bambini, favorendo lo sviluppo precoce delle carie.

I ricercatori hanno monitorato i livelli di vitamina D nel sangue delle donne ed inoltre hanno controllato la salute orale dei loro bambini, a un anno dalla nascita. Il 33% delle donne aveva livelli bassi di vitamina D durante l'attesa, il 22% dei bambini aveva problemi di demineralizzazione dello smalto e fino al 36% dei piccoli aveva già i denti cariati.

Come spiegano gli autori, si è dunque notato che le madri dei bambini con le carie avevano i livelli più bassi di vitamina D, rispetto alle mamme dei piccoli senza carie.

La professoressa Antonella Polimeni, professore ordinario di Odontoiatria Pediatrica all'Università "Sapienza" di Roma ed esperta del settore odontoiatrico per la Società Italiana di Pediatria (SIP) sottolinea che lo studio attesta che la carenza di vitamina D in gravidanza è un fattore di rischio

primario nell'insorgenza della carie dei bambini, perché induce a una demineralizzazione dello smalto dei denti, che resistono meno agli attacchi dei batteri del cavo orale. Più in generale però è l'igiene orale in gravidanza a fare la differenza, perché i batteri del cavo orale materno si trasmettono ai bambini, in particolare le colonie di *Streptococcus mutans*, che provocano la carie.

Le future mamme dovrebbero seguire una più attenta e scrupolosa igiene orale per prevenire problemi al cavo della bocca dei figli, oltre che seguire un'alimentazione corretta, che includa tutti i nutrienti e le vitamine, da integrare in caso di carenze.

Altrettanto importante è evitare di dare ai bambini bevande zuccherate e succhiotti con il miele, soprattutto con il biberon durante la notte, perché facilitano la fermentazione da parte dei batteri nella bocca. Uno studio recente condotto su alcuni tipi di latte artificiale addizionati di probiotici, dimostra che questi sono in grado di ridurre la proliferazione delle colonie di *Streptococcus mutans*. Dunque, anche l'uso di questi tipi di latte artificiale potrebbe essere un valido ausilio per prevenire l'insorgenza di carie precoci nei bambini.

### **CREATO E SPERIMENTATO DA RICERCATORI AMERICANI UN CEROTTO PER VACCINO ANTINFLUENZALE "FAI DA TE".**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530146>

Un cerotto per applicazione cutanea "fai da te" potrebbe diventare il vaccino antinfluenzale del futuro, senza necessità di andare dal medico a fare la classica fastidiosa iniezione. Lo ha sviluppato e testato il team del dottor Mark Prausnitz del Georgia Institute of Technology in Atlanta, USA in uno studio pubblicato sulla rivista *Vaccine*: il cerotto è stato testato per valutarne la facilità di utilizzo su 100 persone. Secondo gli esperti USA un vaccino-cerotto può di molto ridurre le spese per le vaccinazioni che si eseguono ogni anno contro l'influenza stagionale e può aumentare anche la copertura vaccinale della popolazione.

Il cerotto sviluppato contiene tantissimi microaghi che penetrano molto superficialmente nella

cute e rilasciano, in assoluta assenza di dolore, il vaccino.

Per ora lo studio ha valutato solo la facilità di utilizzo di questo vaccino-cerotto e non la sua efficacia contro l'influenza. Quel che è certo è che l'applicazione "fai da te" del vaccino è semplicissima, bastano poche istruzioni e il dolore è pressoché nullo. Inoltre, il cerotto "fai da te" potrebbe essere venduto in farmacia o spedito a casa via posta, evitando le file stagionali negli studi medici, sovraffollati nel periodo autunnale e invernale.

### **IN UK DALLE STAMINALI UMANE CREATO SANGUE ARTIFICIALE.**

### **SARÀ SICURO E PRODOTTO IN QUANTITÀ PER ESSERE USATO IN TRASFUSIONI NELL'UOMO**

<http://www.telegraph.co.uk/health/healthnews/10765132/Artificial-blood-will-be-manufactured-in-factories.html>



Da un articolo pubblicato il 14 aprile 2014 sul giornale quotidiano *The Telegraph*, si apprende che uno studio clinico, finanziato con 5 milioni di sterline ricevute dal Wellcome Trust in Gran Bretagna, sarà condotto dal professor Marc Turner del Centro di Medicina Rigenerativa del Medical Research Council e Università di Edimburgo.

Presto potrebbe iniziare una nuova era in campo trasfusionale, con sangue artificiale prodotto su grossa scala a partire da cellule staminali: dovrebbe partire infatti nel 2016 la prima sperimentazione clinica per testare su pazienti la sicurezza e l'efficacia del sangue artificiale.

Lo scienziato ha detto al giornale britannico di aver prodotto globuli rossi del gruppo 0

universale (il gruppo 0 è considerato donatore universale, ma è molto raro da trovare tra i donatori) a partire da staminali umane cosiddette “indotte” chiamate in inglese Induced Pluripotent Stem Cells (iPS), ovvero ottenute usando cellule adulte di partenza, riprogrammate in staminali e poi ritrasformate in globuli rossi.

“Sebbene ricerche simili siano state già condotte altrove - spiega il professor Turner al quotidiano - è la prima volta che si riesce a creare sangue di qualità e standard di sicurezza appropriati per la trasfusione su pazienti”.

Per di più questo processo di creazione del sangue artificiale si adatta alla produzione su vasta scala, a costi compatibili con l'uso clinico.

L'idea è di iniziare i test entro la fine del 2016, al più tardi a inizio 2017, arruolando in principio tre pazienti con talassemia, che quindi devono continuamente fare trasfusioni.

“Il sangue è sicuro, conclude il professor Turner, per di più, esistono procedure per rimuoverlo dal corpo del paziente se qualche effetto avverso dovesse comparire”.

a cura di **Maria Giuditta Valorani**,  
PhD Research Associate, University College  
of London

#### HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO

<b>Massimo Cervellini</b>	Specialista in Otorinolaringoiatria
<b>Alessandro Ciammaichella</b>	Specialista in Medicina Interna
<b>Barbara De Paola</b>	Biologa
<b>Laura Forte</b>	Specialista in Ematologia
<b>Silvana Francipane</b>	Medico Chirurgo
<b>Giuseppe Luzi</b>	Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica
<b>Paolo Macca</b>	Biologo
<b>Mario Pezzella</b>	Chimico
<b>Giorgio Pitzalis</b>	Specialista in Gastroenterologia e Pediatria
<b>Angelo Rollo</b>	Specialista in Otorinolaringoiatria
<b>Maria Giuditta Valorani</b>	Research Associate (London, UK)
<b>Lelio R. Zorzin</b>	Specialista in Reumatologia



**· · BIOS SPA**

## DIAGNOSTICA SPECIALISTICA PEDIATRICA

### AL FIANCO DEL VOSTRO PEDIATRA

**DIAGNOSTICA DI LABORATORIO**  
ANALISI CLINICHE

**DIAGNOSTICA SPECIALISTICA**  
ALLERGOLOGIA  
ANDROLOGIA DELL'ETÀ PEDIATRICA  
CARDIOLOGIA  
CHIRURGIA PLASTICA  
DERMATOLOGIA  
DIETOLOGIA  
ENDOCRINOLOGIA/AUXOLOGIA

GASTROENTEROLOGIA  
GINECOLOGIA DELL'ADOLESCENZA  
MEDICINA DELLO SPORT  
NEUROLOGIA  
ODONTOIATRIA  
OFTALMOLOGIA  
ORTOPEDIA  
OTORINOLARINGOIATRIA  
UROLOGIA  
SERVIZIO DI RIABILITAZIONE  
DELL'ETÀ EVOLUTIVA

**DIAGNOSTICA PER IMMAGINI**  
ECOGRAFIA  
RADIOLOGIA  
RMN - RISONANZA  
MAGNETICA NUCLEARE  
TC - TOMOGRAFIA  
COMPUTERIZZATA PEDIATRICA