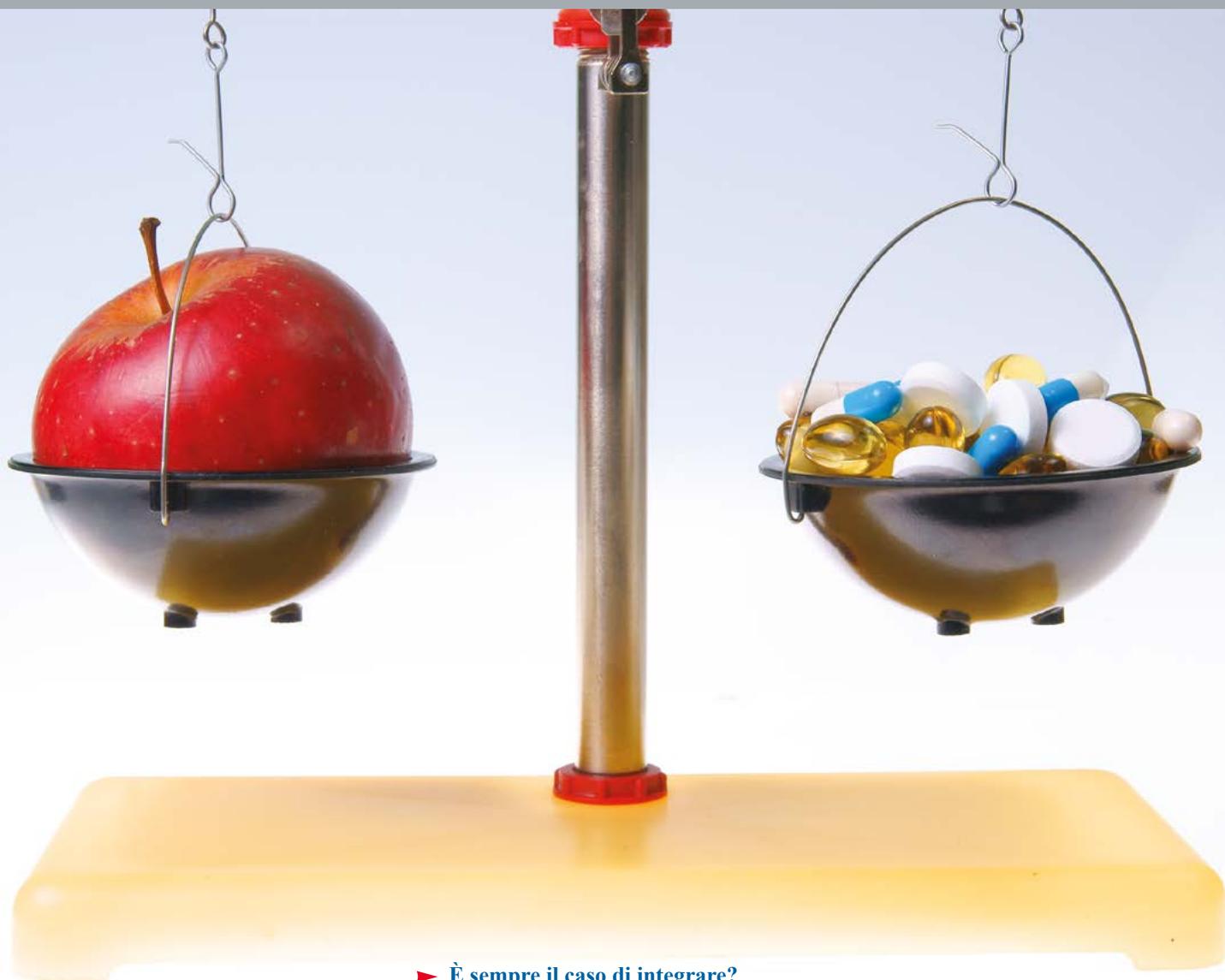


# DIAGNOSTICA



BIMESTRALE DI INFORMAZIONE E AGGIORNAMENTO MEDICO

N. 5 - 2014



- ▶ È sempre il caso di integrare?
- ▶ Virus e febbri emorragiche: non solo Ebola
- ▶ Grano Khorasan o grano Kamut?



**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**

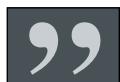
- **Ortopedia**
- **Ostetricia - Ginecologia**
- **Otorinolaringoiatria**
- **Pneumologia**
- **Psicologia clinica**
- **Reumatologia**
- **Urologia**

### **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

**Organizzarsi per la prossima epidemia**

2



**È sempre il caso di integrare?**

*Giorgio Pitzalis*

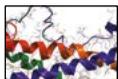
3



## MIXING

A cura di *Alessandro Ciammaichella*

7



**Senescenza e ormoni**

*Alessandro Ciammaichella*

9



**Sull'impiego del methotrexate nelle malattie reumatiche**

*Lelio R. Zorzin - Silvana Francipane*

10



**Utilizzo del laser nella cura dell'ipertrofia prostatica e dei disturbi urinari**

*Giovanni Maturo*

13



## A TUTTO CAMPO

**Virus e febbri emorragiche: non solo Ebola**

*Giuseppe Luzi*

15



## IL PUNTO

**Grano Khorasan o grano Kamut?**

*Simonetta Battiato*

18



**Vitamine essenziali per la vita**

*Mario Pezzella*

21



## NOVITÀ PER IL MEDICO

**HE4 per il carcinoma ovarico: può salvare la vita**

*Paolo Macca - Irene Carunchio*

26



## IMPARARE DALLA CLINICA

**Il tumore del seno: conoscerlo per sconfiggerlo**

*Renato Andrich*

30



## LEGGERE LE ANALISI

**TAS: un "vecchio" test sempre importante**

*Giuseppe Luzi*

35



**FROM BENCH TO BEDSIDE**

a cura di *Maria Giuditta Valorani*

37

### 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:

*Renato Andrich, Simonetta Battiato, Alessandro Ciammaichella, Laura Forte, Silvana Francipane, Giuseppe Luzi, Paolo Macca, Giovanni Maturo, Mario Pezzella, Giorgio Pitzalis, 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 novembre 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.

## ORGANIZZARSI PER LA PROSSIMA EPIDEMIA

Giuseppe Luzi

Certa cinematografia “catastrofista” continua a proporre circostanze e sceneggiature nelle quali baldi virologi e affascinanti biologhe risolvono incredibili situazioni drammatiche, salvano amori e risollemano le sorti della Terra. Il mondo della medicina ha sempre stimolato fantasia e libere interpretazioni, forse per la diffusa inconscia (neanche troppo) paura delle malattie o, per esaltare la figura del medico taumaturgo. Ebbene all’inizio degli anni Ottanta del Novecento è comparsa l’AIDS, e sappiamo che i migliori risultati sono stati raggiunti con grande fatica, soprattutto integrando conoscenze a diversi livelli, educando, informando, oltre che fornendo medicinali. Il virus HIV ci ha insegnato molte cose, soprattutto a non abbassare la guardia. Poca gloria, molto sudore, tanto soldi da impegnare. Quest’anno è esplosa un’epidemia di tutt’altra natura, già nota nella sua manifestazione clinica, causata dal Filovirus Ebola.

A differenza delle segnalazioni precedenti che in passato facevano riferimento a piccoli episodi, quantitativamente limitati, questa volta l’epidemia ha avuto un’espressione assai vasta territorialmente. Delle persone infettate (a migliaia) i morti sono la metà, e forse di più. Si attendono decine di migliaia di contagiati. L’OMS si è mobilitata con energia ma la sensazione è che le cose siano andate solo parzialmente nel verso giusto. Molti operatori sanitari sono morti, contagiati. I sistemi di formazione/informazione non sembrano funzionare a dovere (non dobbiamo dimenticare che la geografia dell’infezione riguarda in particolare Liberia, Sierra Leone, Guinea, Nigeria). Ma perché compaiono nuove epidemie? Si tratta veramente di nuove patologie o di malattie “vecchie” a recente re-insorgenza? Bisogna essere cauti nelle conclusioni, e non dimenticare che ignoriamo molte cose.

Ricordo di aver conosciuto personalmente, alcuni anni or sono, una persona di grande valore, storico della medicina e della biologia, Mirko Grmek (1924 - 2000), che per anni si è occupato del rapporto tra patologia ed evoluzione. A lui si deve un concetto importante: quello di **patocenosi**. Con questo termine si intende l’insieme delle malattie presenti in una popolazione in un determinato periodo e in una determinata epoca. La patocenosi include pertanto un insieme di patologie, assai variabile, in un sistema nel quale la frequenza di ogni patologia dipende in qualche modo da quella con la quale compaiono altre malattie o da fattori ambientali. In sostanza si tratta di puntare l’attenzione sul sistema delle malattie intercorrenti, come in analogia per il concetto di biocenosi (comunità biotica) che include, in termini ecologici, il complesso di popolazioni (animali e vegetali) che interagendo fra loro formano un ecosistema. È nell’entità delle relazioni che l’ecosistema si stabilizza.

Forse è proprio nella rielaborazione del concetto di patocenosi che possiamo trovare luce per rispondere, almeno in parte, alla domanda: perché Ebola oggi, perché in forma così aggressiva e con velocità elevata di diffusione?

I punti chiavi possono essere almeno tre:

- 1) patocenosi è un sistema che raggruppa stati patologici in una popolazione nota in un certo momento storico;
- 2) le varie malattie presenti condizionano frequenza e distribuzione di una singola manifestazione patologica;
- 3) nella nostra specie la tendenza della patocenosi sembra essere quella verso l’equilibrio. Nel dettaglio sono descritti cinque parametri con i quali bisogna fare i conti: la genetica, l’ambiente, le influenze “interne”, il così detto principio di congruenza e quello di equilibrio.

Non si tratta di entrare in una discussione analitica su questi punti, ma i parametri che possono fare “pressione” sulla comparsa di un’epidemia sono assai numerosi: le caratteristiche del virus e le sue mutazioni, le modalità di trasmissione interumana e tra altre fonti e l’uomo, la velocità del contagio e quella di spostamento nell’ambiente (i viaggi aerei in particolare), il tempo di incubazione e di capacità infettante, lo stato immunitario del paziente colpito e della persona contagiata, le risorse sanitarie disponibili e così via. Per molte malattie causate da virus emorragici, ma non solo, uno degli aspetti più drammatici ha riguardato il disboscamento: le alterazioni ambientali che noi abbiamo apportato per motivi economici o di altra natura, trasformazioni in grado di spostare animali “serbatoio” e di rendere più alta la probabilità di trasferire/esportare un agente patogeno non più circoscritto nella nicchia ecologica originale. Come ben si comprende l’allerta delle grandi istituzioni come OMS e/o dei sistemi di sorveglianza (CDC), deve avere uno spazio di azione dove l’elemento strategico assume una forza ben maggiore rispetto a quello “tattico”. Ora noi sappiamo che Ebola non si trasmette per via aerea, ma è evidente che se una mutazione ipotetica lo caratterizzasse con questa proprietà, è probabile che l’epidemia di HIV sarebbe stata quasi (si fa per dire) una condizione assai ben gestibile.

Il mondo “globalizzato” sta liberando varie energie, molte non contenibili. Nelle trasformazioni antropologiche delle abitudini il nostro ecosistema può non reggere: dobbiamo abituarci a contenere nuove patologie e vecchie patologie riemergenti. Abbiamo strumenti tecnici abbastanza adeguati per la diagnosi (ed è già molto), ma la catena di trasmissione tra il riconoscimento del microrganismo e la ricaduta protettiva deve essere ancora ben costruita. Non solo virologi ma sono necessari sociologi, antropologi, statistici, matematici, medici, infermieri, laboratori di ricerca e diagnosi da allocare in breve tempo, esperti di comunicazione.

C’è molto da lavorare, anche con immaginazione. Un esempio: pensiamo a come internet sia già operativo per abbreviare i tempi di intervento e garantire le informazioni “critiche”. Resta però aperto il problema di chi gestisce le informazioni. Ma è un’altra storia. ■

## È SEMPRE IL CASO DI INTEGRARE?

Giorgio Pitzalis



Esiste in Italia un settore produttivo che ha battuto anche la crisi: è il comparto degli integratori alimentari. Recenti rilevazioni hanno mostrato un incremento delle vendite del 4,2% sul 2013 con un giro d'affari di circa 2 miliardi di euro. Solo per dare un'idea, sono stati venduti 143 milioni di confezioni. Siamo quindi un popolo di malnutriti? Certamente no, ma siamo, nella maggioranza dei casi, un paese benestante, fobico e deciso a "integrare" a tutti i costi.

Ma cosa s'intende per "integratori alimentari"? S'intendono "prodotti alimentari destinati a integrare la dieta normale e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali vitamine e minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico". Questa è la definizione data agli integratori alimentari nella direttiva europea 2002/46/CE, dalla quale emerge con chiarezza che l'integratore altro non è che un alimento e quindi regolamentato come tale e assoggettato a tutte le regole e alle norme applicabili agli alimenti.

*Ma voi, mangereste due volte? Scrivo questo*

*perché, nella quasi totalità dei casi, è proprio questo che accade. Presi come siamo dalla vita frenetica di tutti i giorni, ci lasciamo convincere (in questo "coccolandoci"), e acquistiamo costosi integratori semplicemente non necessari, se solo ponessimo più attenzione alla nostra alimentazione.*

A trainare il settore sono principalmente le vendite in farmacia, con una copertura a volume dell'80% del mercato, seguono la grande distribuzione (15%) e le parafarmacie (5%). Esiste poi, in costante crescita, il ruolo del web come fonte d'informazione e luogo dove comprare gli integratori.

In Italia la normativa è stata definita attraverso il decreto legislativo n. 169 del 21 maggio 2004, che ha avuto la funzione di indicare gli integratori alimentari fonte concentrata di sostanze nutritive. Nonostante ciò, pur non essendo un paese malnutrito, 7 italiani su 10 hanno utilizzato integratori alimentari almeno una volta negli ultimi 12 mesi. Il consumatore di integratori è un soggetto culturalmente evoluto, con una pre-

dominanza femminile, attento al proprio benessere e buon conoscitore di questi prodotti e dei principi attivi che li costituiscono, che si affida soprattutto al medico e al farmacista per reperire informazioni e per la scelta dell'integratore.

E allora via all'acquisto di fermenti lattici per 264 milioni di euro, di integratori salini per 111 milioni di euro e di integratori multivitaminici per 109 milioni di euro.

E ancora: in questi ultimi decenni, nei Paesi industrializzati, vi è abbondanza di cibo; un cibo iperproteico ed ipercalorico che spesso è alla base dell'obesità che si sta diffondendo in modo pauroso e preoccupante. Perché allora è molto sentita la necessità di integratori alimentari?

### Vediamo di chiarirci le idee

Gli integratori alimentari sono destinati a complementare la dieta, e non a sostituire il cibo. Servono, infatti, a ottimizzare gli apporti nutrizionali; a fornire sostanze di interesse nutrizionale ad effetto protettivo o trofico e migliorare, in tal modo, il metabolismo e le funzioni fisiologiche dell'organismo.

Tali prodotti non sono considerati "dietetici", in quanto non sono concepiti per rispondere ad esigenze nutrizionali o condizioni fisiologiche particolari. Sono prodotti formulati al fine di integrare la dieta nel caso essa sia carente, in uno o più nutrienti o quando i fabbisogni degli stessi risultino aumentati.

Come scegliere per non sbagliare? Riporto in tabella gli apporti di vitamine e minerali ammessi negli integratori alimentari.

Una dieta corretta, di tipo mediterraneo, dovrebbe contenere tutti gli alimenti cosiddetti "**funzionali**" (prodotti naturali a cui è attribuita la capacità di esercitare effetti utili per la salute grazie a peculiari qualità nutritive). Ad esempio il pesce, ricco di omega-3, potente antiossidante. I principi attivi di questi alimenti, se non consumati, possono essere acquistati, evidentemente con prezzi ben più alti, in farmacia. Altri alimenti vengono chiamati "**arricchiti**", in quanto è stata incrementata la concentrazione di sostanze nutrienti già presenti naturalmente.

Ad esempio il latte scremato con la vitamina D, in parte perduta con la scrematura, lo yogurt arricchito con fermenti lattici, ecc. Esistono poi gli alimenti "**funzionali fortificati**", quelli cioè arricchiti con un nutriente aggiunto ex novo. Ad esempio la farina con la vitamina B1, perduta durante il processo di raffinazione, i fiocchi di cereali arricchiti con vitamine e minerali. In pratica gli alimenti arricchiti e fortificati possono essere considerati nutriceutici: prodotti a metà strada tra gli alimenti e gli integratori.

Gli integratori alimentari sono prodotti a base di vitamine, minerali, acidi grassi insaturi, fibre vegetali, probiotici, nutrienti energetici, estratti vegetali, aminoacidi destinati a integrare o completare la dieta.

Gli integratori vengono usati a scopo preventivo o salutistico. Scopo preventivo: nei soggetti a rischio di carenze nutrizionali, per evitare che possano manifestarsi e aggravarsi. In questo caso le possibili carenze nutrizionali sono asintomatiche: non vi sono disturbi da deficit nutrizionali, ma probabilità di incorrervi se il rischio non può essere rimosso con uno stile di vita sano. Ad esempio: fumatori, donne in menopausa, anziani.

*Scopo salutistico:* nei soggetti sani, senza rischio di carenze nutrizionali, per conservare e migliorare la salute. In questo caso le finalità sono sia migliorare le proprie performances fisiche e mentali (ad esempio nel caso degli studenti e degli sportivi), sia accrescere le prospettive di una maggiore durata e di una migliore qualità di vita, all'insegna della salute e della bellezza.

*Gli integratori non sono farmaci e non possono essere usati come farmaci.* La distinzione tra integratori e farmaci si basa sulle differenti finalità d'uso: gli integratori sono promotori della salute rivolti a persone che godono di buona salute. I farmaci sono strumenti di cura rivolte a persone malate. Integratori e farmaci possono utilizzare gli stessi principi attivi, ma il contenuto del principio attivo è inferiore negli integratori rispetto ai farmaci. Quindi l'etichetta deve contenere l'indicazione che "non è un medicinale" e una dichiarazione che l'integratore

	APPORTO MASSIMO	
Vit. A	1200	mcg
Vit. D	25	mcg
Vit. E	60	mg
Vit. K	105	mcg
Vit. C	1000	mg
Vit. B1 (tiamina)	25	mg
Vit. B2 (riboflavina)	25	mg
Niacina	36	mg
Vit. B6	9,5	mg
Acido folico	400	mcg
Vit. B12	33	mcg
Biotina	0,450	mg
Acido pantotenico	18	mg
Beta carotene	7,5	mg
Potassio (K), cloro (Cl), sodio, silicio	non definito	
Calcio (Ca)	1200	mg
Fosforo (P)	1200	mg
Magnesio	450	mg
Ferro (Fe)	30	mg
Zinco (Zn)	12,5	mg
Rame (Cu)	2	mg
Manganese (Mn)	10	mg
Fluoro (F)	4	mg
Selenio (Se)	83	mcg
Cromo (Cr)	200	mcg
Molibdeno	100	mcg
Iodio (I)	225	mcg
Boro (B)	3,6	mg

(L'apporto minimo di vitamine e minerali con la quantità di assunzione giornaliera indicata in etichetta non deve essere inferiore al 15% delle RDA -Ministero della Salute. Revisione febbraio 2014).

non si sostituisce ad un'alimentazione variata (chissà perché!). Una lunga serie di prodotti "ingombra" le nostre farmacie: *integratori sostitutivi del pasto*. Si tratta di prodotti a basso contenuto calorico, che vengono solitamente assunti per tenere il peso corporeo sotto controllo, eliminando il normale pasto e sostituendolo con barrette o bevande o altro, contenenti l'esatta razione giornaliera di principi nutritivi.

#### **Integratori vitaminici**

Di regola, l'organismo non produce vitamine ma si limita a utilizzare quelle esistenti in natura

e ingerite con gli alimenti. Nei casi di carenza significativa (leggi spesso cattiva alimentazione), in cui il regime alimentare non sia temporaneamente sufficiente a raggiungere la razione necessaria alla fisiologia dell'organismo, gli integratori vitaminici possono assumere un ruolo compensatorio nell'alimentazione.

In ogni caso, occorre seguire le indicazioni del medico, per evitare fenomeni di ipervitaminosi che potrebbero causare danni al fegato o al rene se non riesce ad espellere le quantità di vitamine in eccesso.

**Gli integratori energetici.** Gli integratori di questo tipo sono a base di zuccheri semplici e composti, integrati con vitamine del gruppo B, vitamina C e vit. E. Sono consigliati, nel caso che non sia possibile o non sia sufficiente una normale dieta, inclusiva ad esempio, di pane e marmellata, biscotti, dolci, cereali, patate. E questo appare quanto mai difficile!

**Gli integratori di sali minerali e proteici.** Gli integratori di sali minerali, i proteici e gli aminoacidi risultano essere molto usati nella dieta, soprattutto degli sportivi, in quanto con la sudorazione è inevitabile una perdita di sali minerali anche se in pochi casi è necessaria una integrazione significativa. In pratica l'uso di acqua e di verdure e/o frutta consentono di mantenere una omeostasi minerale. Anche in questo caso, un abuso di integratori proteici comporta effetti collaterali indesiderati. Entriamo ora nel merito degli integratori proteici. *Il fabbisogno proteico giornaliero consigliato è pari al 10-15 % dell'apporto calorico consigliato.*

*Ricordando che 1 g di proteine equivalgono a 4 kcal, per gli adolescenti è consigliato un apporto di 0.9 g/kg di peso ideale corporeo, mentre per gli adulti è 0.8 g/kg. Eccedere nell'introito proteico può comportare: affaticamento del rene, compromissione della funzione del fegato, ritenzione idrica, dispepsia, rallentamento dello svuotamento gastrico, meteorismo, diarrea, nausea, vomito. Non esiste un meccanismo biochimico di deposito delle proteine come tali nell'organismo e le proteine in eccesso vengono trasformate in grassi di deposito e le scorie eliminate come urea con sovraccarico del rene il cui compito è proprio quello di purificare il san-*

gue dall'urea per la sua successiva eliminazione con le urine. Le proteine vengono assorbite fino ad un massimo, di solito proporzionale al peso, ma dipendente anche dalla dieta individuale e da caratteristiche costituzionali. Tra l'altro, la quota massima di proteine che il nostro organismo usa a scopo plastico (per costruire i muscoli) è relativamente bassa e non è possibile forzarlo a usarne di più. Uno dei motivi per cui le diete iperproteiche non inducono un notevole incremento ponderale deriva dal fatto che le proteine in eccesso vengono eliminate. Non è quindi una buona strategia ricorrere a tali diete: i prodotti di rifiuto sovraccaricano inutilmente l'organismo. Inoltre un'alimentazione decisamente proteica è del tutto innaturale.

È possibile infine differenziare gli integratori alimentari in base al loro effetto biologico (*Giorgio Pitzalis, Maddalena Lucibello. Giustopeso.it. Armando Editore 2012*):

- Effetto biologico provato: germe di grano, inositolo, acido para-aminobenzoico (PABA), lactobacillo acidofilo, acido gamma-linolenico, bioflavonoidi, coenzima Q, coenzima Q10, colina, lecitina, L-carnitina, lievito di birra, acidi grassi omega-3.
- Effetto biologico non provato: superossido dismutasi, spirulina, polline d'api, pappa reale, gelatina, jojoba, integratori ghiandolari, condroitina solfato.

In conclusione, molti degli integratori alimentari diffusamente assunti, spesso sotto forma di autoprescrizione, non hanno motivo di esistere, soprattutto se viene condotto un regime alimentare normocalorico e variato nella scelta degli alimenti. ■

Giorgio Pitzalis, specialista in Gastroenterologia, dottore di Ricerca in Gastroenterologia e nutrizione pediatriche svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Diagnostica Specialistica Pediatrica, coordinato dal prof. Armando Calzolari.

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

## I “PERIPATETICI” DI ARISTOTELE DOVE SONO OGGI ?



Tutta la letteratura medica mondiale conferma la grande utilità dell'attività fisica sia per la nostra salute, sia per il rendimento mentale.

I membri della Scuola aristotelica - pur non conoscendo questo dato - traevano grande vantaggio dal discutere passeggiando nel “peripato”: in greco, passeggiata.

Questo effetto del movimento, nettamente favorevole soprattutto per l'apparato cardiovascolare e per la funzione intellettuale, dovrebbe essere molto più noto in tutte le età: dall'infanzia (prevenzione dell'obesità) alla senescenza (prevenzione delle affezioni circolatorie). Ma questa netta utilità dell'attività muscolare è ancora troppo poco nota per l'attività cognitiva. Un esempio: il “top” delle decisioni da prendere nel campo militare e in quello religioso è rispettivamente la dichiarazione di guerra fra nazioni e l'elezione del Sommo Pontefice. Nel primo caso, se gli alti gradi militari e politici anziché discutere seduti, passeggiassero, arriverebbero di sicuro a conclusioni migliori. Elezione del Papa: qui coagiscono due fattori, l'ispirazione dello Spirito Santo e la componente umana. Per quest'ultima, se i Cardinali elettori discutessero passeggiando per i giardini del Vaticano, probabilmente arriverebbero a migliori orientamenti.

Un quotidiano romano, per proporre come modello da seguire Papa Ratzinger, cita testualmente: “svolge un'attività normale per una persona religiosa anziana: preghiere, riflessioni, letture, scritture”. E l'attività fisica? E le passeggiate?

## DEFIBRILLATORE TOTALMENTE SOTTOCUTE

Uno studio su questo nuovo defibrillatore senza elettrocateri endocavitari è stato condotto su 330 pazienti di 33 nazioni. I risultati ottenuti hanno consentito alla FDA (Food and Drug Administration) di autorizzarne il commercio negli USA. La lunga esperienza con i defibrillatori endocardiaci ha permesso di conoscerne i possibili inconvenienti connessi con l'impianto di cateteri transvenosi: permanenza a lungo termine del catetere, necessità di revisioni, non totale affidabilità dei cateteri endocardiaci.

Questo nuovo defibrillatore, impiantato di lato sull'emitorace sinistro, è connesso soltanto con un **elettrocaterere sottocute in sede parallela al margino-sternale**.

L'apparecchio evidenzia le eventuali aritmie e permette di curarle con terapia di shock ad alta energia. Il sistema è testato al momento dell'impianto in anestesia, tramite induzione di fibrillazione ventricolare ed erogazione di uno shock per documentarne la fine.

Il 99% dei pazienti non ha avuto complicanze a 180 giorni, mentre l'efficacia della conversione a ritmo sinusale della fibrillazione ventricolare indotta è stata del 100%. Nel follow-up di 11 mesi, 21 pazienti hanno presentato 38 episodi di fibrillazione ventricolare o tachicardia, subito riconvertiti a ritmo sinusale.

## PRIMO DEFIBRILLATORE COMPATIBILE CON LA RMN

Presso il Policlinico Tor Vergata Roma, in contemporanea con 70 ospedali italiani, è stato di recente impiantato in un paziente di 59 anni il primo e unico defibrillatore compatibile con la Risonanza Magnetica in qualunque parte del corpo applicata. Si tratta del “salva vita” indicato nella **fibrillazione ventricolare**. In Italia ne vengono impiantati circa 12.500 l'anno, dei quali, circa 1030 nella Regione Lazio.

L'intervento è molto semplice. Nel sottocu-

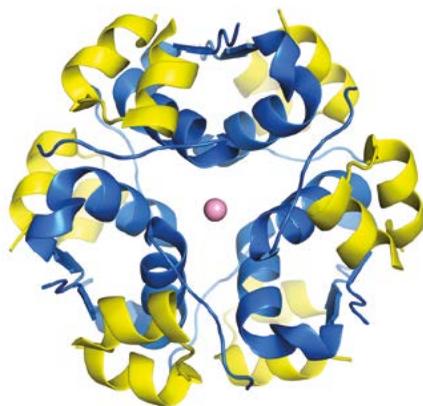
te al di sotto della clavicola sono introdotti due elettrocateri che trasmettono informazioni dal cuore all'apparecchio: da questo - ove necessario - sono allora condotti impulsi elettrici al miocardio. Si tratta di una terapia elettrica immediata in pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa.

## FUNZIONE CEREBRALE E OPERE D'ARTE

Per la prima volta al mondo un'équipe di ricercatori, coordinata da Fabio Babiloni, Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia dell'Università la Sapienza, ha analizzato l'attività cerebrale durante l'osservazione di opere d'arte: in particolare, sono state studiate e confrontate le **emozioni** provate in base ai **punti di osservazione**.

La ricerca ha interessato soprattutto la scultura del Mosè di Michelangelo. Gli studiosi hanno dimostrato che l'emozione è massima quando si guardano direttamente il viso e gli occhi del Mosè, ovvero nella posizione laterale rispetto alla statua.

## LE INSULINE "INTELLIGENTI"



Recenti ricerche condotte presso il *Massachusetts Institute Technology* di Boston da gruppi di studio cinesi hanno perfezionato le cognizioni su questi tipi di insulina, iniziate nel 2006. Esse sfruttano le nanotecnologie e si basano sulla **glucosio-ossidasi**, enzima che funge da "sensore

di glicemia". Quando essa riconosce valori alti di glucosio induce una modificazione del pH del polimero, aprendone le maglie che inglobano l'insulina e permettendone la fuoriuscita.

Il conseguente calo della glicemia ha l'effetto opposto: intrappola l'ormone riducendone le concentrazioni circolanti: è in tal modo evitata l'ipoglicemia.

## TRAPIANTI E "MEMORIA CELLULARE": L'EPIGENETICA PUÒ CHIARIRE

Esiste una "memoria cellulare"? La domanda nasce da un'osservazione che alcuni pazienti sottoposti a trapianto di organi, hanno poi presentato cambiamenti di gusti, di atteggiamenti, di personalità, come se avessero acquistato una "memoria" del loro donatore. Chi non crede a questa memoria spiega il tutto col fatto che il paziente che arriva all'intervento molto debilitato si sente rinascere, grazie anche al cervello meglio irrorato per la formazione di nuovi circuiti cerebrali.

Ma chi è fautore della "memoria" sostiene che l'organo trapiantato porta con sé non solo le funzioni di quell'organo, ma anche le cellule del donatore che contengono i **recettori dell'identità** del donatore stesso: le cellule dell'organo trapiantato cioè trasferiscono ricordi e frammenti della personalità dal donatore al ricevente.

Del resto, l'epigenetica del prof. Dallapiccola, secondo la quale l'ambiente può modificare la funzione del genoma, depone in questo senso: il segnale derivante dalle cellule del donatore può cambiare l'espressione di alcuni geni del ricevente, attivandoli o inibendoli (2014). ■

A cura di  
*Alessandro Ciammaichella*

## ■ SENESCENZA E ORMONI

Alessandro Ciammaichella

L'ORMONE DELLA CRESCITA (G. H. "growth hormon"), diminuito negli anziani, si riduce ancora di più per la sedentarietà e per l'obesità: la sua somministrazione incrementa la massa magra e riduce quella grassa, colesterolo compreso.

Considerato il progressivo allungamento della vita, la donna - con una menopausa che oggi compare intorno ai 52 anni - vivrà molto più a lungo che in passato in una condizione postmenopausale con relativa carenza ormonale.

Diminuiscono **ESTROGENI** e **PROGESTERONE**: il deficit di quest'ultimo determina ipomnesia, affaticamento mentale, agitazione. Attenzione alle terapie estro-progestiniche che aumentano il rischio di tumore della mammella.

La **MELATONINA** diminuisce con l'età, specie il suo picco notturno, ciò che può spiegare l'insonnia dell'anziano.

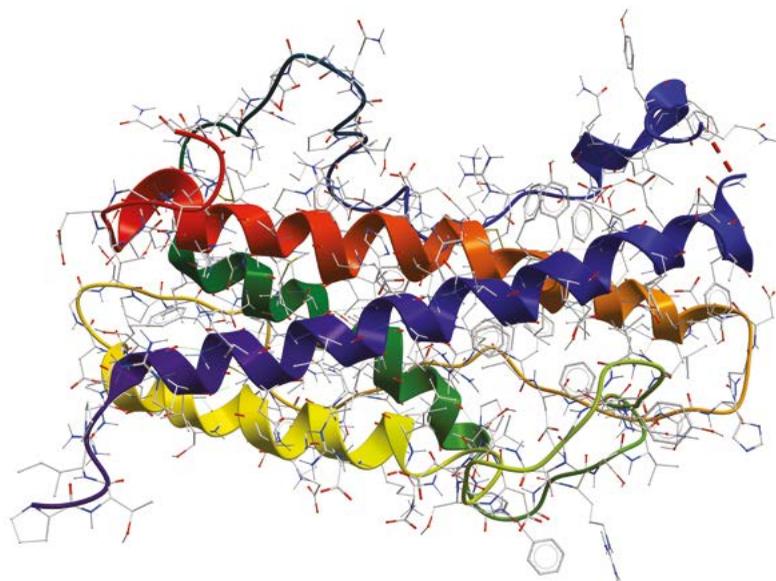
Il **CORTISOLO** aumenta dal 20 al 50% nella terza età: la sua risposta allo stress è maggiore rispetto ai giovani. Il suo accumulo è responsabile di molte problematiche dell'invecchiamento: ipomnesia, osteoporosi, sarcopenia, sindrome metabolica con resistenza all'insulina, diabete mellito, neurodegenerazione, immunosoppressione.

L'**ALDOSTERONE** può diminuire fino al 50%, per il probabile calo di secrezione della renina. Compare un ipoadosteronismo con perdita urinaria di sodio, iponatriemia, iperpotassiemia.

La **NORADRENALINA** aumenta nell'anziano con secondaria ipersimpaticotonia, ciò che potrebbe rappresentare un compenso alla ridotta risposta dei tessuti a tale ormone.

La riduzione della **TRIIODOTIRONINA** (T3) può essere un marker di invecchiamento fisiologico.

Il **TESTOSTERONE** diminuisce dopo gli 80 anni: è la caratteristica dell'andropausa con ipogonadismo. Uno studio longitudinale in anziani



ha dimostrato che un basso testosterone si associa ad aumentato rischio di morte nei 20 anni successivi: ciò è in parte correlato con l'aumento dei markers della flogosi, quali l'Interleuchina-6 e la PCR.

Il deficit di **VITAMINA D** (e **ORMONE D**), frequente negli anziani - oltre a favorire osteoporosi e fratture - è anche un importante fattore di rischio cardiovascolare e di malattie neoplastiche, oltre a causare ridotta forza muscolare.

Caratteristica dell'età inoltrata è la ridotta risposta all'**INSULINA**, che determina iperinsulinismo compensatorio e ridotta tolleranza glicidica.

La **LEPTINA**, ormone prodotto dal tessuto adiposo, ha la funzione di ridurre l'appetito: la sua diminuzione con l'età favorisce il sovrappeso.

L'**ADIPONECTINA**, secreta dagli adipociti, riduce l'insulino-resistenza per cui diminuisce il rischio di aterosclerosi; svolge anche un'azione antiflogistica.

In conclusione, la disarmonia ormonale dell'anziano, caratterizzata da un calo di G.H. melatonina, ormoni sessuali, leptina, adiponectina e ormoni tiroidei da una parte, e incremento di cortisolo e insulina dall'altra, favorisce l'invecchiamento e le correlate patologie. ■

## SULL'IMPIEGO DEL METHOTREXATE NELLE MALATTIE REUMATICHE

*Lelio R. Zorzin, Silvana Francipane*



Agli inizi degli anni '80, l'impiego del methotrexate (MTX) nella artrite reumatoide (AR) era concettualmente riservato ai soli casi refrattari alle terapie di impiego già consolidate: in questi termini si esprimeva Roberto Marcolongo nel 1998 (1), richiesto di un autorevole parere in merito. Negli anni successivi l'impiego di tale farmaco nella AR veniva confermato nel ruolo dei DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs), in associazione al cortisone o ai FANS; attualmente il ruolo del MTX, sempre nei confronti della AR, rientra in una prima istanza di intervento, associato, nei casi refrattari, ai cosiddetti "biologici".

Il ruolo del sistema immunitario nella patogenesi della AR, già messo in evidenza negli anni '40 del secolo scorso con la scoperta del Fattore Reumatoide, è diventato ancora più chiaro negli anni '50-60, con l'impiego dei farmaci immunodepressori (2).

Dopo l'esperienza di Richard Gubner (1951) l'introduzione del MTX nel trattamento della AR trovava giustificazione nella abnorme proliferazione di cellule immunocompetenti (linfociti,

plasmacellule) e di cellule coinvolte nella reazione infiammatoria (macrofagi). Nel 1972 RTV Hoffmeister certificava che il MTX è attivo anche a basso dosaggio con una sola somministrazione settimanale.

Farmacologicamente il MTX è l'acido 2-desossi-4-amino-10-metilfolico; è antagonista dell'acido folico, in quanto inibisce l'attività della reduttasi e perciò la formazione di acido tetraidrofolico. Esercita una azione citostatica e immunosoppressiva; si può affermare che queste caratteristiche farmacologiche preludono alla utilizzazione, più coerente, dei "farmaci biologici", che si propongono di inibire la IL-1. Nello specifico il MTX inibisce la sintesi degli acidi nucleici, l'interconversione degli aminoacidi, la produzione di citochine, l'attivazione e la migrazione dei polimorfonucleati e l'azione antiproliferativa sui linfociti B e T e cellule sinoviali (3). Nei confronti dell'acido arachidonico il MTX non agisce sulla fosfolipasi A2 nè sulla ciclossigenasi, ma diminuisce la produzione di leucotriene B4 da parte dei neutrofili, per inibizione della 5-lipossigenasi (4).

Le caratteristiche farmacocinetiche del MTX sono riassunte nella Tab. 1.

Più specificamente, nei confronti dell'ambiente articolare affetto da AR il MTX rallenta la distruzione della cartilagine contrastando l'attività di alcuni enzimi proteolitici, quali la serino-proteasi e le metalloproteinasi, che degradano il collagene; a livello sinoviale il MTX esercita una azione antinfiammatoria diretta attraverso l'inibizione della chemiotassi dei polimorfonucleati e monociti e la produzione di superossidi. Una azione contrastante la formazione del "panno sinoviale" avviene attraverso l'inibizione della proliferazione delle cellule endoteliali e la neovascolarizzazione. Tenuto conto che nella storia naturale della AR le erosioni della cartilagine, primo segno radiologico di un danno irreversibile, si verificano nei primi due anni di malattia, si impone un precoce intervento con i "farmaci di fondo" e tra questi il MTX può essere considerato di prima scelta (5); in altri termini la classica "piramide" di intervento viene attualmente rovesciata nel senso che il MTX, quale DMARD, è impiegato sin dall'inizio eventualmente in "combination therapy".

Nei confronti della AR il MTX è considerato quindi il farmaco di elezione soprattutto quando questa affezione ha carattere aggressivo ed è necessaria una rapida azione; alla posologia di 7,5-25 mg/settimana la sua azione comporta un miglioramento della sintomatologia entro le prime 4-6 settimane (6).

Particolare attenzione deve essere rivolta nei confronti di possibili reazioni tossiche, infezioni polmonari opportunistiche o polmoniti da ipersensibilità, infezioni quali la criptococcosi, l'istoplasmosi e l'aspergillosi.

Non va trascurata l'eventualità di un danno epatico a esordio precoce; è possibile l'insorgenza di leucocitopenia, trombocitemia, aplasia midollare e linfomi (7) e deriva la necessità di un attento e costante monitoraggio delle transaminasi, azotemia, emocromo ed esame urine. Nei confronti di una possibile attività osteopenizzante del MTX in malati di AR, con azione sull'osso trabecolare, esperienze di vari autori hanno escluso una maggior perdita di massa ossea con MTX rispetto ad altra terapia di fondo.

Il ruolo dei folati: attraverso il marker omocisteina nel plasma è possibile monitorare la necessità o meno di una supplementazione di folati in corso di terapia con MTX (5-25 mg di calcio folinato, in unica dose settimanale) (8). Nella prescrizione del MTX è obbligatorio tenere presente possibili interazioni farmacologiche: gli antisettici intestinali riducono notevolmente l'assorbimento del farmaco, mentre la Kanamicina lo aumenta.

Devono essere evitati i farmaci nefrotossici e l'associazione con il probenecid, che riduce l'eliminazione renale del farmaco; i FANS e l'aspirina, la penicillina e i sulfamidici possono inibire la secrezione tubulare del farmaco.

I corticosteroidi e alcuni antibiotici inibiscono la captazione intracellulare del MTX.

Tab. 1

<b>CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DEL MTX</b>	
<b>assorbimento orale medio</b>	<b>70% della dose somministrata</b>
<b>interferenza del cibo</b>	<b>nessuna</b>
<b>biodisponibilità</b>	<b>40-149%</b>
<b>tempo di concentrazione plasmatica di picco</b>	<b>1-2 h dall'assunzione</b>
<b>altre modalità di somministrazione</b>	<b>endovena, intramuscolare, sottocutanea</b>
<b>legame proteico</b>	<b>35-50%</b>
<b>metaboliti attivi</b>	<b>si</b>
<b>ritenzione intracellulare</b>	<b>si</b>
<b>escrezione</b>	<b>renale e in piccola parte anche biliare</b>
<b>emivita plasmatica media</b>	<b>6-10 h</b>

È segnalato un rischio all'infezione da HIV in corso di trattamento con MTX. Altre indicazioni al Methotrexate: nel 1951 Richard Gubner e coll. e nel 2002 Minisola e coll., hanno descritto la loro esperienza sull'impiego del MTX nell'artrite psoriasica con effetto positivo sia sulla cute che sull'artrite: la posologia, orale o intramuscolare, segnalata è di 15-30 mg/settimana, in una singola dose o in due dosi, ma ogni 12 ore nello stesso giorno.

Al MTX può essere associata la ciclospori-  
na nei casi più impegnativi. Viene segnalata una epatotossicità, relativa ai singoli casi, con un danno che può caratterizzare una cirrosi epatica; a proposito di quest'ultima eventualità è doveroso ricordare che il MTX è stato impiegato anche nella cirrosi biliare primaria e nella colangite sclerosante primaria. Nei confronti della spondilite anchilosante e artrite reattiva sono segnalati risultati discordanti in rapporto al sesso e alla età dei soggetti.

Interessanti risultati sono segnalati nei confronti delle malattie infiammatorie muscolari quali le miositi, la dermatomiosite e la miosite da corpi inclusi, nei confronti delle quali il MTX

ha manifestato una efficacia terapeutica e una azione di risparmio nei confronti dei cortisonici con dosaggi simili a quelli impiegati nella AR; sono segnalate, però, una ridotta difesa alle infezioni, una epatotossicità e un danno fibrotico polmonare. Nei confronti della polimialgia reumatica ed eventuale arterite di Horton il MTX non ha dato risultati favorevoli nei casi resistenti ai cortisonici (9). Nella sclerodermia è segnalata la possibilità di un certo successo nella forma di overlap con la miosite. Infine nel LES lo schema terapeutico può essere simile a quello dell'AR ma con una particolare cautela in presenza di danno renale (10).

Per concludere, il ruolo del Methotrexate è attualmente preminente nei confronti della artrite reumatoide nel rispetto di alcuni criteri fondamentali: in associazione al cortisone o ai FANS nei casi meno aggressivi per stabilizzare la malattia, associato all'impiego dei "farmaci biologici" nei casi di insuccesso o più aggressivi, al fine di prevenire la comparsa delle erosioni di rilevanza radiologica e di una migliore qualità della vita. ■

#### Bibliografia

- 1) Marcolongo R. Il Methotrexate nell'artrite reumatoide. Appunti di Clinica e Terapia. Aggiornamenti.(Suppl) MD Medicina Doctor 1998;1-2
- 2) Pasero G, Marson P. Piccola storia della terapia antireumatica-VI. I farmaci dell'artrite reumatoide. Reumatismo 2011;63(2):111-123
- 3) Bannwarth B et al. Aggiornamenti sull'impiego del methotrexate nell'artrite reumatoide. Drugs 1994;47:25-50
- 4) Cronstein BN. Molecular mechanism of methotrexate action in inflammation. Inflammation 1992;16:150-162
- 5) Alarcon GS, Lopez Mendez A, Walter J et al. Radiographic evidence of disease in progression in methotrexate treated and nonmethotrexate treated disease modifying antirheumatic drug treated rheumatoid arthritis patients: a metanalysis J Rheum. 1992;19:1868-1873
- 6) Seideman P. Methotrexate. The relationship between dose and clinical effect. Brit J Rheum, 1993;32:751-753
- 7) Cobeta-Garcia JC, Ruiz-Jimeno MT, Fontova-Garrofe R. Non-Hodgkin's lymphoma, rheumatoid arthritis and methotrexate. J Rheum, 1993;20:200-201
- 8) Morgan SL, Alarcon GS, Krumdieck CL. Folic acid supplementation during methotrexate therapy: it makes sense. J Rheum, 1993;20:929-930
- 9) Hazleman BL. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. In JH Klippel, PA Dieppe. Practical Rheumatology, 39,392. Ed Mosby 1995
- 10) Klippel JH. Management of Systemic Lupus Erythematosus. In JH Klippel, PA Dieppe. Practical Rheumatology, 321-327. Ed Mosby 1995

Il prof. Lelio R. Zorzin è consulente per il servizio di Reumatologia.

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

## UTILIZZO DEL LASER NELLA CURA DELL'IPERTROFIA PROSTATICA E DEI DISTURBI URINARI

Giovanni Mauro



La prostata è una ghiandola localizzata anteriormente al retto, sotto la vescica ed è attraversata dall'uretra.

L'ipertrofia prostatica benigna (IPB) causa un aumento del volume della prostata con una graduale ostruzione dell'uretra e del collo vescicale; tutto ciò produce disturbi urinari con importanti ripercussioni e notevoli limitazioni sulla qualità di vita, arrivando a volte a impedire attività un tempo considerate normali (lunghe riunioni di lavoro, sport, viaggi).

L'uomo affetto da IPB, infatti, va incontro progressivamente a difficoltà ad urinare, minzione molto frequente, anche di notte, riduzione della velocità del flusso, urgenza minzionale

(minzione imperiosa), ecc.; questi sono solo alcuni dei sintomi causati dalla IPB, che alla lunga risultano dannosi per tutto l'apparato urinario e accrescono il rischio di infezioni. In casi estremi e particolarmente trascurati si può arrivare alla ritenzione urinaria acuta, ossia all'impossibilità improvvisa di urinare con notevole stimolo minzionale e forte dolore, tale eventualità, porta necessariamente al posizionamento del catetere vescicale.

Il trattamento della IPB può essere compiuto sia mediante intervento chirurgico "a cielo aperto", sia per via endoscopica; con il passare del tempo la terapia chirurgica della IPB è eseguita sempre più per via endoscopica transuretrale.

L'intervento chirurgico storicamente più frequente eseguito per via transuretrale è la resezione endoscopica della prostata "T.U.R.P." (Trans Urethral Resection of Prostate). Nella TURP si utilizza uno strumento endoscopico, il resettore, che l'urologo introduce attraverso l'uretra e percorrendola, ossia procedendo all'interno del pene, arriva a identificare i lobi prostatici ostruenti che devono essere resecati. Tramite un'ansa fissata su un manipolo del resettore, si può quindi procedere alla resezione del tessuto prostatico ipertrofico e in seguito estrarlo dalla vescica.

Pur utilizzando una via endoscopica vantaggiosa rispetto alla chirurgia a "cielo aperto", il

paziente operato di TURP va comunque incontro a una degenza prolungata e a un lento recupero a causa del sanguinamento post-operatorio che rende necessario il mantenimento del catetere in vescica per alcuni giorni dopo l'intervento (mediamente circa 3 giorni).

Negli ultimi anni il progresso scientifico ha permesso di introdurre l'uso del laser nella chirurgia dell'ipertrofia prostatica. L'intervento, viene eseguito utilizzando la stessa via endoscopica della TURP, ossia inserendo lo strumento attraverso l'uretra nel pene e quindi sfruttando una via naturale senza incisioni cutanee; tuttavia con l'utilizzo del laser vi sono indubbi vantaggi, tra cui:

■	scasso sanguinamento con rischio di emorragia quasi assente, questo permette all'urologo di operare anche pazienti con problemi di coagulazione
■	notevole riduzione dei tempi di cateterizzazione postoperatoria e di degenza del paziente rispetto alla TURP
■	possibilità di operare endoscopicamente anche prostate di notevoli dimensioni che un tempo sarebbero state destinate alla chirurgia a "cielo aperto"
■	utilizzo della soluzione fisiologica per distendere la vescica durante l'intervento, questo permette di evitare il rischio di turp-sindrome (complicanza temibile della TURP legata all'uso del mannitolo per la distensione vescicale, che limita l'operabilità endoscopica di grosse prostate)

Il dott. Giovanni Maturo, specialista urologo e andrologo, esegue visite Urologiche e Andrologiche.

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

## VIRUS E FEBBRI EMORRAGICHE: NON SOLO EBOLA

Giuseppe Luzi



Si tratta di malattie infettive ad insorgenza acuta. Con sintomi abbastanza caratteristici se non patognomonic: febbre, emorragie a localizzazione cutanea e nei visceri. Prendendo in considerazione la loro “area” geografica e le forme più note la loro distribuzione è la seguente:

- febbre di Lassa (causa: Arenavirus): America Latina; Africa centro-occidentale, Bolivia, Argentina, Venezuela, Brasile);
- febbre da virus Marburg (causa: Filovirus): Uganda, Kenia, Zimbabwe;
- febbre da virus Ebola (causa: Filovirus): Zaire, Congo, Liberia, Sudan, Uganda;
- febbre causata dalla famiglia dei Bunyaviridae (Febbre della Rift Valley, Hantavirus, etc.);
- febbre da Flaviviridae (febbre gialla, Dengue, febbre emorragica di Omsk, malattia della foresta di Kyasanur).

Vediamo gli aspetti più rilevanti delle patologie caratteristiche delle febbre emorragiche.

Il virus della **febbre di Lassa** è un virus a RNA a singola elica che viene trasmesso dal ratto africano (*Mastomys natalensis*). La trasmissione si verifica per contatto diretto o indiretto. Per esempio alimenti o acqua contaminata dalle urine del ratto sono una via di trasmissione, ma è nota anche una via inalatoria per aerosol. Le infezioni nosocomiali sono possibili attraverso la via

ematica e a causa del vomito. L’incubazione non supera i 10 giorni. Il paziente lamenta, oltre alla febbre, uno stato di malessere generale con dolori muscolari e articolari. Abbastanza caratteristica è la congiuntivite. Entro la seconda settimana la situazione peggiora con grave coinvolgimento sistemico. Si osservano emorragie cutanee e a carico delle mucose. Tipico è l’edema diffuso della faccia. L’exitus è causato da uno stato di shock e/o insufficienza epatica grave, ad andamento acuto.

Particolarmente aggressiva la manifestazione clinica nelle donne in corso di gravidanza. La patologia, nella fase di guarigione, può associarsi a sordità permanente. Nei territori nei quali il virus di Lassa è endemico sono possibili forme ad andamento clinico lieve, con febbri ad andamento moderato. Possibili infezioni subcliniche. Il virus è ad alta contagiosità e, come si verifica per le febbre emorragiche in generale, il personale sanitario è quello più a rischio e deve essere educato per adottare opportune misure di protezione.

Nel 1967, studiando il *Cercopithecus aethiops* (“scimmia verde” importata dall’Uganda), si dimostrò che un virus a trasmissione interumana era in grado di provocare un focolaio epidemico. Il riferimento a **Marburg** riguarda la città nella quale si è verificato l’episodio. Si tratta, in questo caso, sempre di un virus a RNA, della famiglia dei Filoviridae (genere Filovirus). Le scimmie esposte vengono infettate e vanno incontro ad exitus.

Per cui è dubbio che siano proprio i primati a mantenere la stabilità del ciclo biologico. La penetrazione si verifica per contatto diretto o per via inalatoria. La disseminazione per via ematogena causa lesioni in quasi tutti gli organi. Il periodo di incubazione va da tre a nove giorni, con esordio caratterizzato da cefalea, vomito, diarrea, dolori ossei e muscolari, febbre.

La febbre progredisce nei primi 8-10 giorni. Di solito in quinta giornata (talora prima), compare un esantema maculo-papuloso, associato o meno a enantema. In un terzo dei casi, immediatamente dopo, si manifesta una gravissima sindrome emorragica. La mortalità si aggira tra il 30-40 % dei pazienti ricoverati (di solito per insufficienza cardiaca o renale). Non esiste una terapia specifica.

#### Marburg virus:

Public Domain view terms Photo Credit: Content Providers(s): CDC/ Dr. Erskine Palmer, Russell Regnery, Ph.D. - This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number #275.



Il terzo virus da considerare, virus ormai quotidianamente all'attenzione delle cronache in tutto il mondo, è anch'esso un Filoviridae (genere Filovirus), al microscopio elettronico abbastanza vicino morfologicamente al virus Marburg, ma con caratteristiche antigeniche diverse. È l'**Ebolavirus**. La sua prima identificazione risale al 1976. Si riconoscono 4 sottotipi (Sudan, Costa d'Avorio, Zaire, Bundibugy) e un sottotipo non patogeno per l'uomo (Reston).

Uno degli aspetti peculiari di questo virus è la possibilità di essere trasmesso per contatto interumano. Il periodo di incubazione va da 2 a 20 giorni circa (con una media di una settimana). Sintomi noti comuni ad altre forme: febbre, mal di testa, comparsa di vomito e diarrea, dolori articolari e muscolari ed esantema maculo-papuloso.



Le manifestazioni emorragiche viscerali, gravissime, si hanno attorno al settimo giorno: i soggetti colpiti hanno una mortalità superiore al 70-80%. L'analisi al microscopio elettronico rivela

la struttura tipica del Filovirus con filamenti di circa 70-80 nanometri. Gli studi su questo agente patogeno dimostrano che con ogni probabilità il virus è trasmesso all'uomo con contagio animale. Ebola si trova, per esempio, in gorilla dell'Africa Centrale (ospiti). Almeno tre specie di pipistrelli sono portatrici del virus (i veri ospiti naturali). Il problema è complesso ma un articolo pubblicato sulla rivista *Science* da Gretchen Vogel (Are bats spreading Ebola across Sub-Saharan Africa?) nell'aprile di quest'anno sembra aprire uno spiraglio per una comprensione migliore del problema.

Sotto il profilo strettamente epidemiologico il virus Ebola, essendo altamente aggressivo, e causando la morte dei soggetti colpiti, nella maggior parte dei casi, non rappresenterebbe un rischio di alta diffusione. Tuttavia quello che si sta verificando ai nostri giorni, con **migliaia di casi** colpiti dell'infezione deve far riflettere su certezze acquisite o ritenute tali. Ebola viene introdotto nel nostro organismo attraverso uno stretto contatto con sangue, secrezioni biologiche, organi, liquidi organici provenienti da animali infetti. In Africa esiste documentazione di contagio attraverso la manipolazione di scimpanzé infetti, gorilla, pipistrelli, scimmie, antilopi della foresta, porcospini rinvenuti morti o malati nella foresta fluviale.

Il contagio uomo-uomo si verifica sempre per contatto da soggetto colpito a soggetto sano (lesioni cutanee o delle membrane mucose rappresentano la breccia attraverso la quale il virus può penetrare con varie secrezioni organiche). Di particolare significato, per esempio, le cerimonie di inumazione. Infatti, i parenti o gli amici del defunto, morto a causa di Ebola toccano la salma e questo gesto può essere sufficiente a contagiare. Si deve ricordare che i soggetti con infezione sono in grado di contagiare durante tutto il periodo nel quale il virus è presente nel sangue e nelle secrezioni.

Dopo la guarigione, nei soggetti più fortunati, il virus può comunque essere ancora presente (per esempio nel liquido seminale).

Un altro importante patogeno, con una storia del tutto peculiare, è l'**Hantavirus**. Ne esistono diversi ceppi ma uno è in grado di provocare danni assai importanti. Si distinguono, una patologia polmonare (HPA, Hantavirus Pulmonary Syndrome) e una patologia con febbre emorragica e sindrome renale (HFRS, Hemorrhagic Fever

Una delle configurazioni del virus Ebola, ricavata dal microscopio elettronico.

Renal Syndrome). In Europa e in Asia si osserva la variante HFRS, con un tasso di mortalità che può arrivare al 15%. In America è caratteristica la forma respiratoria che giunge ad una mortalità del 60% circa. Da quanto emerge nella letteratura storica è possibile che già un migliaio di anni fa i cinesi abbiano avuto contezza della forma HFRS. Nell'invasione giapponese della Manciuria del 1930 la febbre probabilmente fece comparsa tra i soldati. Furono soprattutto i giapponesi, già dagli anni Quaranta del XX secolo, che cominciarono uno studio accurato del problema. Le truppe ONU che vennero impiegate nella guerra di Corea (1954) ebbero una forma di febbre emorragica definita "coreana".

Ulteriori studi portarono a chiarire l'eziopatogenesi delle diverse forme e furono stabilite le connessioni tra i differenti focolai insorti, anche in territori lontani. L'OMS nel 1983 caratterizzò con precisione la variante HFRS. Il termine Hantavirus prende la sua definizione dal fiume Hantaan che scorre in Corea nella regione dove probabilmente ha preso origine il ceppo prototipo. Di più recente identificazione è la variante HPA. Il tutto parte dalla morte di un'indiana Navajo nell'aprile 1993. Lo stesso accade al suo fidanzato. Medici del territorio segnalano episodi analoghi caratterizzati da alcuni decessi con coinvolgimento dell'apparato respiratorio. Il problema non si chiariva neanche con l'autopsia.

L'indagine "sul terreno" portò ad acquisire notizie dai Navajo più anziani che ricordavano come in anni lontani una simile manifestazione era stata osservata. La correlazione avvenne proprio in considerazione dei cambiamenti climatici che avevano, come conseguenza della caduta delle piogge, portato a una crescita della popolazione di topi. E alla fine i topi furono identificati come riserva del virus. Ulteriori indagini portarono a ipotizzare che per HPS la trasmissione potesse essere anche tra uomo e uomo. In sostanza Hantavirus appartengono alla famiglia dei Bunyaviridae. Hanno forma sferica/ovale e RNA.

I roditori ne rappresentano il serbatoio.

In Europa e in Asia si hanno due manifestazioni cliniche: la febbre emorragica con sindrome renale e una nefropatia epidemica. In America l'infezione causa una sindrome polmonare con una letalità elevata (superiore al 50-60%), sindrome che evolve con insufficienza respiratoria acuta. In caso di HFRS la trasmissione all'uomo si verifica per via respiratoria con inalazione di piccole frazioni essiccate di feci di topo. Non viene ammessa la trasmissione interumana. Nel caso della HPA la diffusione si ha per contatto diretto o per via inalatoria di particelle di feci di roditori.

**Malattia della foresta di Kyasanur.** Colpisce in India e viene trasmessa da zecche. Costituiscono serbatoio roditori, topo, scimmie. La zecca incriminata è probabilmente la *Haemaphysalis spinigera*. La malattia non si trasmette da uomo a uomo. Le manifestazioni emorragiche riguardano le forme più gravi.

**Febbre emorragica di Omsk.** Diffusa nella Siberia Occidentale, in Russia, è una forma di patologia virale (Flavivirus) che, come in altre varianti cliniche, si caratterizza per febbre, cefalea, forti dolori muscolari e manifestazioni emorragiche di varia gravità. Polmonite, sindrome nefrosica e quadro meningitico sono anche descritti nel 30-40% dei soggetti colpiti. L'interesse di questa patologia riguarda il ruolo particolare svolto dall'ecosistema. Il virus responsabile è trasmesso dalla zecca *Dermacentor reticulatus*, ma molti pazienti si infettano grazie al contatto diretto con *Ondatra zibethicus* (topo muschiato). Il topo venne introdotto in questo territorio negli anni Trenta del XX secolo, modificando la preesistente nicchia ecologica.

Purtroppo questo topo è sensibile al virus. Di conseguenza cacciatori, escursionisti, persone che si recano nel contesto ambientale dove si trovano le zecche portatrici del virus possono essere colpiti. Secondo quanto riporta il sito CDC il virus può essere trasmesso anche con il latte di capre o pecore contagiate. ■



Nota del CDC per dimostrare come il virus Ebola non si contrae.

Il prof. Giuseppe Luzi svolge attività di consulenza medica quale specialista di Immunologia Clinica.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

## GRANO KHORASAN O GRANO KAMUT?

Simonetta Battiato



Tutte le varietà di grano attualmente coltivate nel mondo derivano da cereali selvatici (*Triticum beoticum*, *Triticum dicoccoides*, *Hordeum spontaneum*), che venivano raccolti già 10.000 anni fa. Il *Triticum turgidum turanicum* (Khorasan), meglio conosciuto con il nome commerciale di **Kamut**<sup>®</sup>, è una delle specie che si sono evolute da queste specie progenitrici.

Il grano Khorasan prende il nome da una regione dell'Iran, in cui viene coltivato. Il Khorasan è un grano tetraploide (28 cromosomi), mentre il grano comune o tenero, che deriva da una specie coltivata di *Triticum turgidum* incrociata con una specie selvatica, è esaploide (42 cromosomi).

L'aspetto delle cariossidi del Khorasan, cioè del frutto, è caratteristico: sono molto lunghe, fino a 12 mm, contro i 5-9 mm del grano tenero, pallide, larghe 3 mm, spesse 3-4 mm. Fino a non molti anni fa, la coltivazione di questo cereale era relegata a piccole aree geografiche, perché la resa della sua coltivazione non era così vantag-

giosa, secondo i criteri di coltivazione moderni.

La storia moderna del Khorasan inizia dopo la seconda guerra mondiale, esattamente nel 1949, quando un aviatore americano di stanza in Portogallo, Earl Dedman, riceve da un altro aviatore, ritornato da una missione in Egitto, 32 grandissimi semi di un grano sconosciuto, che egli porterà al padre in Montana, USA. Qui sarà coltivato per diversi decenni e venduto nelle fiere agricole col nome di "grano del Faraone Tut", senza però suscitare particolare interesse tra i consumatori o nell'industria alimentare, almeno fino al 1986. Quell'anno, infatti, a una fiera alimentare in California suscita particolare interesse tra i consumatori. Due anni dopo, nel 1988, viene messa in commercio una pasta prodotta dalla società Royal Angelus Macaroni Company, fatta con grano Khorasan, utilizzando il marchio commerciale **Kamut**<sup>®</sup>. Nel 1990 il grano prodotto da questa cultivar, viene registrato all'USDA (U.S. Department of Agriculture). La parola **Kamut**<sup>®</sup> con cui viene commercializ-

zato, deriva dal relativo ideogramma geroglifico, che significa “grano”.

Il Khorasan può essere coltivato da chiunque e dovunque, ma solo il consorzio di agricoltori che fa capo all’azienda americana proprietaria del marchio registrato, può usare la denominazione **Kamut®**. A questo marchio corrispondono determinati standard di qualità voluti dai produttori, che sono i seguenti:

- grano della varietà khorasan;
- deve essere coltivato secondo il metodo dell’agricoltura biologica;
- deve contenere un range di proteine tra il 12% e il 18%;
- deve essere privo di contaminazioni con varietà moderne;
- deve essere privo di segni di malattia;
- deve contenere tra i 400 e i 1000 ppb di selenio;
- non può essere utilizzato in prodotti con nomi ingannevoli o fuorvianti, sulla quantità di khorasan contenuta;
- nella pasta non deve essere mescolato con grano moderno.

Attualmente l’area di produzione del Khorasan a marchio **Kamut®** è una piccola zona del Nord America ai confini tra Montana, Nord Dakota, Alberta e Saskatchewan.

Il recupero commerciale di questo grano è dovuto principalmente alle sue caratteristiche nutrizionali: infatti il suo contenuto di proteine (14,54 g/100 g di parte edibile) e di alcune vitamine, come la tiamina (vit. B1), la riboflavina (vit. B2) e la niacina (vit. B3) è maggiore rispetto agli altri grani (1).

Parte del suo successo è dovuto anche a una maggiore tollerabilità al suo glutine, probabilmente legato al suo profilo genetico non alterato da manipolazioni o modificazioni genetiche; ma questa presunta maggiore tollerabilità, non lo rende comunque indicato per i celiaci. Anche il contenuto in sostanze antiossidanti, come polifenoli e flavonoidi sembra essere maggiore nel grano Khorasan, soprattutto nel metodo di coltivazione biologico.

Questi dati sembrerebbero essere confermati da

alcuni studi condotti in questi ultimi anni.

Un lavoro canadese del 2007 (2) ha evidenziato come la presenza di carotenoidi sia maggiore specialmente di grano primitivo, in particolare modo nel farro (*Triticum monococcum*) e anche in misura ridotta nel grano Khorasan e nel grano duro, rispetto al grano tenero (*Triticum aestivum*). Un altro studio del 2011 (3) ha valutato la risposta antiossidativa nei ratti sottoposti ad alimentazione a base di grani antichi come il Khorasan e il grano duro, quando s’induceva uno stress ossidativo: l’esperimento metteva in evidenza una migliore risposta allo stress ossidativo nei ratti alimentati con grani antichi.

In un altro studio del 2011 (4) sono state valutate le caratteristiche tecnologiche e di panificazione del Khorasan e del farro spelta (*Triticum spelta*). Entrambi avevano un’accettabile capacità di panificazione; il Khorasan aveva anche un alto contenuto di pigmenti carotenoidi. Nel 2012 (5) un altro studio ha evidenziato un maggiore effetto protettivo dal danno ossidativo nei ratti alimentati con il grano Khorasan rispetto al moderno grano duro, in relazione al loro differente profilo antiossidativo.

In una più recente indagine del 2013 (6) condotta nell’uomo, si è messa in evidenza una diminuzione dei fattori di rischio cardiovascolare, un miglioramento dello stato antiossidativo e una riduzione delle molecole pro-infiammatorie, dopo un periodo di assunzione di prodotti (pane, pasta, crackers) fatti con Khorasan, rispetto al controllo con farina semi-integrale.

Accanto ai dati sicuramente positivi si alzano voci critiche contro il monopolio commerciale rappresentato dal marchio **Kamut®** che commercializza questa varietà di grano, per i costi finali al consumatore molto elevati e per l’impatto ambientale importante, poiché il grano a marchio **Kamut®** viene coltivato quasi esclusivamente in America e arriva quindi sulle nostre tavole attraverso una filiera molto lunga. C’è anche chi propone di incentivare il consumo di grani antichi coltivati in Italia, molto simili al grano Khorasan, come il *Triticum polonicum*, conosciuto anche come grano Saragolla.



Probabilmente visti i benefici legati al consumo di grani meno manipolati geneticamente, potrebbe essere interessante riproporre ai consumatori varietà di grano antico autoctone;

il beneficio in questo caso potrebbe anche essere economico e ambientale, attraverso l'incentivazione della politica del "chilometro zero". ■

#### Bibliografia

- 1) USDA: Basic Report 20138 Wheat, Kamut Khorasan, 20074 Wheat, hard white, 20075 Wheat, soft white, 20076 Wheat, durum.
- 2) Abdel-Aal el-SM, Young JC, Rabalski I, Hucl P, Fregeau-Reid J. Identification and quantification of seed carotenoids in selected wheat species. *J Agric Food Chem.* 2007 Feb 7;55(3):787-94.
- 3) Gianotti A, Danesi F, Verardo V, Serrazanetti DI, Valli V, Russo A, Riciputi Y, Tossani N, Caboni MF, Guerzoni ME, Bordoni A. Role of cereal type and processing in whole grain in vivo protection from oxidative stress. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011 Jan 1;16:1609-18.
- 4) Pasqualone A, Piergiovanni AR, Caponio F, Paradiso VM, Summo C, Simeone R. Evaluation of the technological characteristics and bread-making quality of alternative wheat cereals in comparison with common and durum wheat. *Food Sci Technol Int.* 2011 Apr;17(2):135-42.
- 5) Benedetti S, Primiterra M, Tagliamonte MC, Carnevali A, Gianotti A, Bordoni A, Canestrari F. Counteraction of oxidative damage in the rat liver by an ancient grain (Kamut brand khorasan wheat). *Nutrition.* 2012 Apr;28(4):436-41.
- 6) Sofi F, Whittaker A, Cesari F, Gori AM, Fiorillo C, Beccati M, Marotti I, Dinelli G, Casini A, Abbate R, Gensini GF, Benedettelli S. Characterization of Khorasan wheat (Kamut) and impact of a replacement diet on cardiovascular risk factors: cross-over dietary intervention study. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Feb;67(2):190-5.

La dr.ssa Simonetta Battiato specialista in Scienza dell' Alimentazione, svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Dietologia.

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

# VITAMINE: ESSENZIALI PER LA VITA

Mario Pezzella



Le vitamine giocano un ruolo essenziale nella fisiologia umana, essendo necessarie per le loro numerose proprietà biologiche. Le vitamine regolano la crescita del corpo e partecipano al controllo delle reazioni metaboliche delle cellule. Inoltre esse contribuiscono alla produzione degli ormoni, delle cellule del sangue, del materiale genetico e di alcuni costituenti del sistema nervoso. Non tutte le vitamine vengono assunte in forma biologicamente utilizzabile ma piuttosto come precursori con il nome di provitamine che vengono poi trasformati in forma attiva da specifici enzimi.

La maggior parte delle vitamine viene fornita attraverso la dieta a eccezione della vitamina D, della vitamina K e della niacina che vengono sintetizzate in vivo. Le vitamine vengono divise in due gruppi, a seconda della loro solubilità nei grassi o in acqua. Sono liposolubili le quattro

vitamine A, D, E, K, che si trovano in alimenti contenenti grassi e possono essere accumulate nel tessuto adiposo dell'organismo e utilizzate secondo necessità, per cui non necessitano di introduzione giornaliera con gli alimenti. Sono idrosolubili le vitamine del gruppo B e la vitamina C che, non accumulandosi nell'organismo, devono essere presenti nell'alimentazione quotidiana

## VITAMINE IDROSOLUBILI

### Complesso vitaminico B

In molti soggetti viventi in Asia, specialmente in comunità isolate, era usato per l'alimentazione prevalentemente riso brillato privato di tiamina. Veniva pertanto a mancare un coenzima necessario al metabolismo dei carboidrati. Il quadro patologico che ne derivava è il ben noto

beriberi. Ai primi effetti consistenti in debolezza muscolare, dolenzie alle gambe e instabilità mentale, segue la malattia vera e propria che a sua volta, viene distinta in beriberi umido o asciutto. Nel primo caso la malattia provoca insufficienza cardiaca mentre nel secondo caso si ha una degenerazione delle fibre nervose, particolarmente a carico del sistema periferico.

Altro costituente di molti enzimi è la riboflavina che svolge un ruolo essenziale nel metabolismo umano. Le alterazioni legate a una sua carenza non sono completamente note, anche se una sua lieve iniziale carenza, nella dieta, causa lesioni agli angoli della bocca, secchezza e screpolatura delle labbra. Nei casi più gravi si osserva una dermatite a scaglie che arriva a colpire il volto, lo scroto e la vulva e causa una accresciuta sensibilità alla luce solare.

La niacina che genericamente include l'acido nicotinico e nicotinammide, è anche essa un componente essenziale di alcuni enzimi il cui difetto causa la pellagra, nota fino dal VII secolo tra i contadini del sud Italia e della pianura padana.

I primi sintomi della malattia sono una desquamazione delle mani e del collo, diarrea, perdita di appetito e di peso, lingua arrossata e gonfia. Infatti essa era prevalentemente diffusa in zone agricole italiane e spagnole tra le popolazioni povere che si nutrivano prevalentemente di mais privo dell'amminoacido triptofano dal quale l'organismo umano sintetizza la niacina. In questo senso la niacina, nonostante sia anche sintetizzabile in vivo, per convenzione, viene considerata come una vitamina.

Infine tra i componenti importanti di molti coenzimi è da citare la piridossina la cui carenza sembra essere dovuta a effetti avversi della farmacoterapia.

### **Vitamina C**

Alla fine del XV secolo, in coincidenza delle prime esplorazione via mare (durante i quali i marinai, in assenza di cibo fresco, esaurivano le loro riserve corporee di acido ascorbico) il navigatore portoghese Vasco de Gama durante il

viaggio attorno al Capo di Buona Speranza perse ben 100 dei 160 uomini di equipaggio. La causa di tante perdite era lo scorbuto, una malattia che causa apatia e debolezza con emorragie cutanee e delle gengive. Episodi di questo genere si verificarono in altre successive esplorazioni marine finché James Lind, un ufficiale medico della Royal Navy, per trovare un rimedio efficace allo scorbuto, nel 1753, fece una ricerca clinica su un gruppo di marinai. Egli osservò una remissione della malattia dopo somministrazione di agrumi freschi, arance e limoni. Successivamente fu dimostrato che l'uomo non ha la capacità di sintetizzare la vitamina C necessaria alla sintesi del collagene, la principale glicoproteina del tessuto connettivo. Un suo insufficiente apporto nella dieta provoca lo scorbuto le cui prime manifestazioni iniziano in genere dopo circa due mesi di mancato apporto di agrumi e vegetali a foglie verdi che ne sono ricchi. La forma predominante della vitamina nei cibi e nei tessuti è l'ascorbato che, per ossidazione si trasforma in deidroascorbato, il solo altro composto con attività vitaminica.

### **Vitamina B12**

L'anemia megaloblastica, causata da un deficit di vitamina B12 o di acido folico, si caratterizza per la presenza di megaloblasti, grosse cellule progenitrici degli eritrociti presenti durante il periodo embrionale. Nell'adulto la comparsa di tali cellule nel midollo, e talvolta anche nel circolo sanguigno, viene favorita dalla carenza di vitamina B12 e acido folico, necessari alla maturazione dei globuli rossi. Nelle proteine animali introdotte con l'alimentazione costituita da carne, pesce, uova e latte è generalmente presente la vitamina B12, chiamata cobalamina, insieme con l'acido folico denominato vitamina B9, scoperto nel 1935 e particolarmente presente nella verdura fresca a foglia larga. L'acido folico è implicato in diverse funzioni vitali partecipando al metabolismo delle proteine e alla sintesi del materiale genetico e svolgendo un ruolo essenziale nel funzionamento cerebrale e nervoso, particolarmente nella sintesi dei

neurotrasmettitori. Per questi motivi alle donne che hanno pianificato una gravidanza viene raccomandato di assumere un supplemento di acido folico. Questo aumento viene consigliato anche per le prime 12 settimane di gravidanza per ridurre il rischio di danno nel tubo neurale. Infatti la carenza di acido folico nelle prime fasi della gravidanza aumenta fortemente il rischio di malformazione del feto, in particolare di difetti del tubo neurale associati a spina bifida o anencefalia. In generale, una carenza di folati può dare anche luogo con più facilità ad altre anomalie (ritardo di crescita intrauterina, parto prematuro, lesioni placentari).

Poiché il tubo neurale si chiude entro il trentesimo giorno dal concepimento, quindi in un periodo durante il quale la donna può non sapere di essere incinta, è ormai acquisito dalla comunità scientifica di assumere acido folico un mese prima del concepimento e almeno per i primi tre mesi di gravidanza. Sulla base di queste conoscenze è necessario informare costantemente con campagna di prevenzione le donne nelle diverse fasce di età fertile.

## VITAMINE LIPOSOLUBILI

### **Vitamina A: retinolo**

Un non corretto apporto nella dieta della vitamina A, retinolo, può causare problemi alla vista oltre che alla pelle. La vitamina A1, nota come retinale, può restare immagazzinata nel fegato per diversi mesi in forma esterificata con acidi grassi a catena lunga come l'acido palmitico. La vitamina A partecipa alla formazione della porpora retinica in quanto componente della rodopsina, un pigmento dei bastoncelli retinici. La gravità di una sua carenza è evidenziata dal fatto che, assorbendo la luce, la rodopsina dà inizio all'impulso elettrico che viene trasmesso al cervello e interpretato come stimolo luminoso.

Il primo sintomo di una sua carenza è quindi rappresentato da cecità alla luce crepuscolare chiamata emeralopia e da secchezza dell'occhio. Una carenza prolungata nel tempo può provocare, specialmente in giovane età, un'evoluzione

in senso peggiorativo verso una cecità totale. Un ulteriore fenomeno negativo è costituito da secchezza della pelle con otturazione dei follicoli piliferi a opera della cheratina. In larghe dosi la vitamina A, conservata nel fegato, esplica un'azione tossica, provocando forti mal di testa così come documentato dagli esploratori artici inconsapevolmente nutriti di abbondanti dosi di fegato di orsi polari ricco di vitamina A.

Le bacche del mirtillo nero contengono oltre a numerose sostanze quali acidi organici, pectina, zuccheri e le vitamine A e C anche un antociano chiamato mirtillina. Durante la seconda guerra mondiale alcuni gruppi di piloti della British Royal Air Force ebbero risultati decisamente brillanti nelle battaglie aeree notturne in quanto possedevano una miglior capacità visiva. Fu quindi dimostrato che la loro migliorata visione notturna era dovuta all'uso di marmellata di mirtilli neri contenente la mirtillina che, in sinergia con la vitamina A, svolgeva un'azione benefica sulle pareti dei capillari della retina migliorando l'adattamento della percezione visiva alla luce crepuscolare.

### **Vitamina E**

La vitamina E è presente in otto forme, la più importante delle quali è l' $\alpha$ -tocoferolo, forma vitaminica più attiva, nota soprattutto per le sue proprietà antiossidanti che contrastano i processi di invecchiamento cellulare. Una sua carenza è piuttosto rara poiché si trova in elevate quantità principalmente nel germe di grano, negli oli vegetali e in alcuni tipi di frutta secca quali mandorle, nocciole e noci. Tra i sintomi che possono segnalare situazioni di carenza di vitamina E negli adulti emergono senso di stanchezza e apatia, difficoltà di concentrazione, irritabilità, debolezza muscolare. Gli studi in vitro suggeriscono che, pur essendo di bassa tossicità, alte dosi di vitamina E interferiscono con l'assorbimento della vitamina A e inibiscono l'aggregazione piastrinica agendo da antagonista dei fattori di coagulazione. In pochissimi casi è stata documentata anche una deficienza neurologica consistente in perdita dei riflessi (2).

### **Vitamina K**

La vitamina K gioca un ruolo essenziale nella coagulazione del sangue. Una sua mancanza, se accompagnata da insufficienza epatica, può provocare carenza dei fattori della coagulazione. Essa è liposolubile e il suo assorbimento è facilitato dalla presenza dei sali biliari.

La sua proprietà biologica si esplica nel favorire la sintesi da parte del fegato di alcuni fattori della coagulazione, quali la protrombina, per cui un suo deficit può favorire una sindrome emorragica. In questa situazione il fegato ricopre un importante ruolo. Infatti, in caso di insufficienza epatica si verifica una diminuzione di sintesi degli acidi biliari e quindi della loro escrezione nell'intestino. Questo comporta un deficit dell'assorbimento dei grassi e di tutte le vitamine liposolubili.

### **Vitamina D**

La vitamina D è oggi considerata anche un ormone: è prodotta soprattutto sia da una adeguata esposizione solare sulla pelle sia da una dieta congrua. Inoltre è necessaria per il normale metabolismo, oltre che del calcio, anche del fosforo.

Essa è presente in una forma biologicamente non attiva e deve subire due reazioni di idrossilazione per essere trasformata nella forma biologicamente attiva, il calcitriolo. La sua struttura base deriva dal colesterolo. La sintesi parte da 7-deidro-colesterolo che, raggiunta la cute e per azione dei raggi UV, subisce una trasformazione fotochimica e forma la provitamina D3 instabile e termolabile che nel giro di 48 ore si trasforma in vitamina D.

Questa è indispensabile per l'assorbimento intestinale del calcio  $Ca^{++}$ . Una sua carenza comporta una alterazione della normale distribuzione del calcio tra scheletro e liquidi biologici, con perdita di calcio dalle ossa. Questo fenomeno provoca nei bambini il rachitismo caratterizzato da scarsa consistenza e deformazione dello scheletro.

Negli adulti la malattia si chiama osteomalacia e comporta osteoporosi, inarcamento delle

gambe e della colonna vertebrale, ingrossamento delle articolazioni del polso, del ginocchio, dell'anca, muscoli scarsamente sviluppati, irritabilità nervosa. Tale situazione di rischi da carenza di vitamina D si verifica specialmente nei bambini, negli anziani che rimangono permanentemente in casa e nelle persone che per motivi religiosi sono permanentemente non esposte alla luce solare.

### **Vitamina F**

La vitamina F, scoperta nel 1951, è costituita da una miscela di acidi grassi quali l'acido linoleico, l'acido alfa-linolenico e l'acido arachidonico, il principale responsabile dell'attività biologica. Viene anche classificata come fattore vitaminosimile ed è un precursore delle prostaglandine.

La vitamina F, necessaria per la formazione della membrana cellulare, ha la funzione di prevenire l'aterosclerosi ostacolando la deposizione di trigliceridi e colesterolo nelle arterie oltre a favorire l'integrità della pelle e dei capelli.

Da tutte le osservazioni suddette si rileva che la carenza di una o più vitamine dipendenti da una dieta poco equilibrata o inadeguata, spesso dovuta a povertà e ignoranza, può provocare malattie gravi.

Le vitamine idrosolubili: tiamina, riboflavina, niacina e piridossina, di particolare valore nutritivo, sono abbondantemente rappresentate negli alimenti e gli effetti di una loro ridotta assunzione sono sempre il risultato di una dieta non equilibrata.

Per questo motivo al primo insorgere di fenomeni patologici riconducibili a una loro carenza, insieme a un intervento correttivo di tipo farmacologico, è opportuno rivedere il sistema alimentare nel suo insieme. Lo stesso criterio è valido nel caso di diminuita capacità di adattamento della vista a condizioni di scarsa luce.

Analogamente la causa del deficit di cobalamina e dei folati può essere dovuta a un insufficiente apporto causato da una dieta rigidamente vegetariana o da aumentato fabbisogno come ad esempio in gravidanza e allattamento. ■

**I RICCHI SI COMPIACCIONO DELLA PARENTELA  
CON I NOBILI, I NOBILI CERCANO DI UNIRSI CON I RICCHI;  
E L'UNO DISPREGIA L'ALTRO.**

Kahlil Gibrain – L'arte di conoscere se stessi



**MA CHE CI SERVE VIAGGIARE, SE NON RIUSCIAMO  
A EVITARE NOI STESSI? COMPAGNO INSEPARABILE,  
IL NOSTRO IO CI INCALZA, DOVUNQUE ANDIAMO,  
INESORABILMENTE.**

Lucia Anneo Seneca – L'arte di oziare



**LASCIARE TRASPARIRE L'IRA O L'ODIO NELLE PAROLE  
O NELLE ESPRESSIONI DEL VOLTO È INUTILE,  
PERICOLOSO, NON INTELLIGENTE, RIDICOLO E VOLTARE. IRA  
E ODIO VANNO MOSTRATI UNICAMENTE  
NELLE AZIONI, E QUESTO LO SI POTRÀ FARE  
TANTO PIÙ PERFETTAMENTE QUANTO PIÙ PERFETTAMENTE  
SI È EVITATO DI FARE L'ALTRA COSA.**

Massima N. 20 di Arthus Schopenhauer in "L'arte di essere felici".



**TRA VENT'ANNI NON SARETE DELUSI DALLE COSE  
CHE AVETE FATTO, MA DA QUELLE CHE NON AVETE FATTO.**

Mark Twain



**IL PROBLEMA DELL'UMANITÀ È CHE GLI STUPIDI  
SONO STRASICURI, MENTRE GLI INTELLIGENTI  
SONO PIENI DI DUBBI**

Attr. a Bertrand Russel

## HE4 PER IL CARCINOMA OVARICO: PUÒ SALVARE LA VITA

Paola Macca – Irene Carunchio

Il carcinoma ovarico è la sesta causa più comune di morte nella popolazione mondiale femminile e la sua incidenza aumenta con l'età della paziente e in particolare nella menopausa. Nonostante i tanti studi effettuati e i progressi conseguiti sia da un punto di vista farmacologico che chirurgico, il cancro alle ovaie è responsabile per il 5% di tutte le morti per cancro nelle donne e in Europa la sopravvivenza media a 5 anni dalla diagnosi è circa del 37%. Questo elevato tasso di mortalità viene principalmente attribuito al ritardo nella diagnosi: è il tumore con più difficile approccio in quanto, non evidenziando sintomatologie specifiche (è chiamato nel mondo anglosassone "the silent killer" cioè "l'assassino silenzioso"), viene nella maggioranza dei casi scoperto tardi. Se la diagnosi viene effettuata nel I o II stadio dello sviluppo tumorale, la sopravvivenza a cinque anni supera l'85% dei casi; una diagnosi al III e IV stadio ha invece una sopravvivenza inferiore al 15%. (3) In assenza di una efficace strategia di screening, le procedure diagnostiche generalmente adottate per la diagnosi dei tumori epiteliali ovarici prevedono l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e, nei casi con lesioni annessiali sospette, la determinazione del CA-125.

Il CA-125 presenta valori elevati in circa il 90% dei tumori ovarici e correla con il volume della massa tumorale e la sua stadiazione; questa caratteristica fa del Ca-125 un eccellente marcatore per monitorare la risposta alle terapie. Il suo utilizzo ha tuttavia delle limitazioni in quanto risulta positivo solo nel 50%-60% delle forme precoci del tumore ovarico e può risultare elevato in altre condizioni patologiche non tumorali specialmente nelle donne in pre-menopausa.

Il suo valore predittivo positivo è del 10% e diventa del 20% quando si associa alla valu-

tazione ecografica della pelvi. È per questo che nessuna società scientifica raccomanda, ancor oggi, lo screening del carcinoma ovarico nella popolazione generale.

The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin ha pubblicato nel 2007 la seguente notizia: "Le donne con tumore ovarico, la cui cura è stata affidata a medici con grande esperienza e avanzata pratica operatoria nel trattamento di questa malattia, quali i ginecologi oncologi, hanno raggiunto livelli di sopravvivenza superiori a quelli ottenuti quando il trattamento del paziente viene effettuato da personale non specialistico".

Dal momento che la maggior parte delle masse addensanti sono benigne, è importante determinare a livello pre-operatorio se una paziente è ad alto rischio di tumore ovarico allo scopo di assicurarne una corretta gestione.

Agli inizi degli anni Novanta del secolo scorso venne identificata una proteina, con funzione di inibitore delle proteasi, il cui mRNA è stato localizzato nelle cellule epiteliali dell'epididimo, suggerendo un suo ruolo nella maturazione delle cellule spermatiche (5).

La proteina prodotta da questo gene è identificata con la sigla HE4 (the human epididymis secretory protein 4); nella sua forma glicosilata matura è approssimativamente di 20-25 kD e consiste di un singolo peptide contenente due regioni WFDC (Whey Acidic Four-Disulphide Core).

Fa parte della famiglia delle glicoproteine, è espressa, in condizioni fisiologiche, dalle cellule epiteliali del tratto respiratorio superiore, dal pancreas e dalle cellule epiteliali dell'apparato riproduttore, maschile e femminile (1). Alla fine degli anni Novanta fu dimostrata la sovrapproduzione di questa proteina nei tessuti prelevati da carcinoma ovarico e questo suggerì la pos-

sibilità di utilizzarla come marker tumorale. Nel 2003 è stato pubblicato il primo lavoro in cui si utilizzava il dosaggio dell'HE4 come test diagnostico in grado di discriminare in maniera precoce tra cancro dell'ovaio, cisti o masse ovariche benigne e carcinoma endometriale. La concentrazione sierica dell'HE4 varia in maniera significativa con l'età e con particolari situazioni fisiologiche: mentre tende ad aumentare con l'avanzare dell'età, i suoi livelli sono significativamente ridotti durante la gravidanza. D'altra parte le fasi del ciclo mestruale, l'eventuale presenza di endometriosi e l'uso di contraccettivi non influenzano la produzione di questa proteina (5).

Livelli sierici di HE4 maggiori di 150 pM si riscontrano nel 78% delle pazienti con tumore ovarico, nel 42% dei pazienti con carcinoma ai polmoni, nel 25% di neoplasie dell'endometrio, e nel 16% di tumori gastrointestinali (4). Oggi l'HE4 è un marcatore, approvato dalla FDA, in grado di fornire un significativo contributo ai mezzi diagnostici attualmente disponibili nella diagnosi e follow-up del tumore ovarico, sensibile e predittivo per la diagnosi di masse pelviche in stadio 1 e 2, ma ancor più per la differenziazione tra endometriosi e cancro endometrioide in abbinamento al dosaggio del CA-125.

In particolare negli studi condotti su questo marcatore a livello nazionale e internazionale, che mettevano a confronto pazienti con tumore ovarico con donne sane o con patologie ovariche benigne, si evidenzia che HE4 viene espresso nel tumore ovarico con una sensibilità e una specificità superiore al solo utilizzo di CA-125. Elevati livelli di HE4 ed elevati livelli di CA-125 potrebbero suggerire la presenza di un carcinoma ovarico, mentre un elevato livello del solo CA-125 senza una corrispondenza con un elevato livello di HE4 potrebbe altresì indicare una condizione benigna; la presenza di un HE4 aumentato e di un CA-125 normale potrebbe invece suggerire la presenza di altri tipi di carcinoma (1,2).

Inoltre il dosaggio di HE4, in associazione con il CA-125, può essere inserito nel pannello

delle analisi preliminari previste in caso di fecondazione assistita, al fine di tutelare la paziente e lo stesso medico dalla possibile insorgenza di una patologia maligna a seguito dei cicli ormonali previsti dalla procedura di fecondazione.

Il dosaggio HE4 viene effettuato nel laboratorio BIOS con kit ELISA in una fase solida (sandwich diretto non competitivo che usa due anticorpi monoclonali murini). Il prelievo di sangue può essere effettuato tutti i giorni e il dosaggio viene eseguito quindicinalmente. In accordo con le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), si considerano patologici i valori di HE4 superiori a 150 pM.

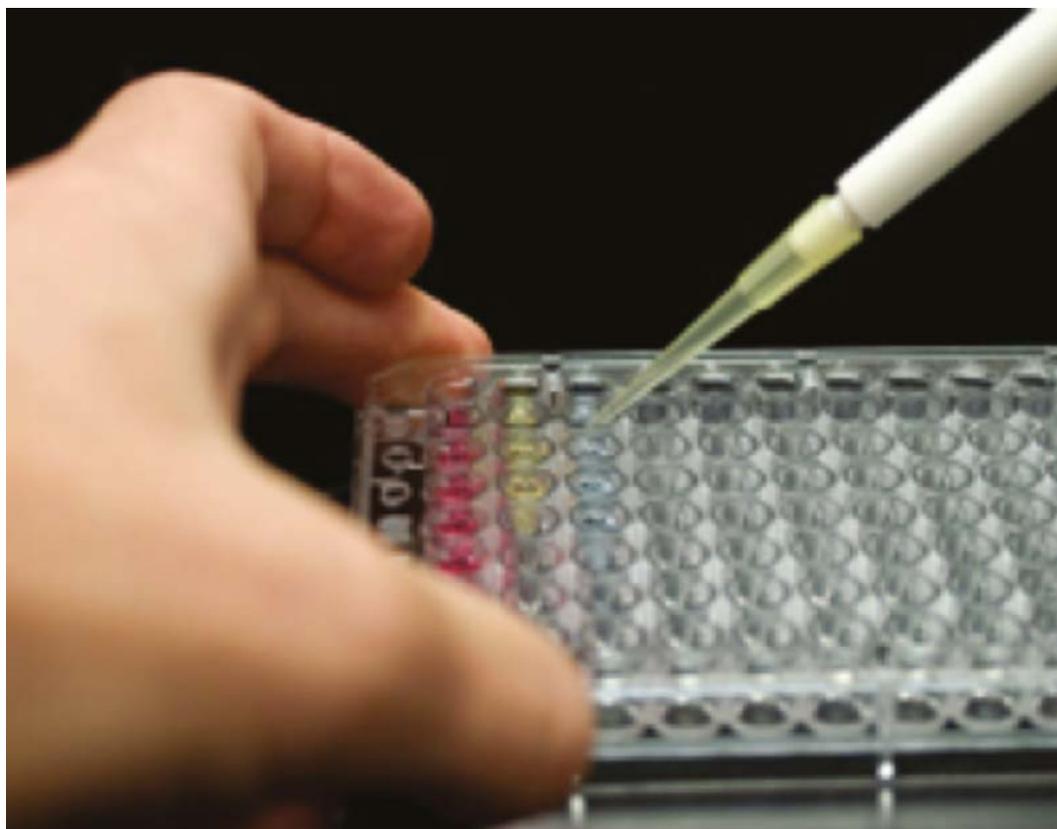
*Il cancro all'ovaio è dovuto alla proliferazione incontrollata delle cellule dell'organo, il più delle volte a partenza dalle cellule epiteliali (ovvero non da quelle che producono gli ovuli). Il 90% delle neoplasie ovariche maligne originano dalle cellule epiteliali che rivestono superficialmente le ovaie e sono identificati come tumori epiteliali.*

*Anche le cellule germinali (quelle che danno origine agli ovuli) possono però essere all'origine di una forma tumorale (tumori germinali); essi rappresentano il 5% circa delle neoplasie ovariche maligne, sono pressoché esclusivi dell'età giovane (infanzia e adolescenza) e sono differenziabili dagli altri tumori maligni dell'ovaio perché producono marcatori tumorali riscontrabili nel sangue (come l'alfaproteina o la gonadotropina corionica) diversi da quelli prodotti dai tumori di origine epiteliale.*

*I tumori stromali originano dallo stroma gonadico (tessuto di sostegno dell'ovaio). In teoria costituiscono un gruppo facilmente diagnosticabile dato che alla sintomatologia comune a tutti i tumori ovarici uniscono effetti ormonali (ovvero legati a una eccessiva produzione di ormoni sia femminili sia maschili, perché parte delle cellule è in grado di produrre testosterone). La maggior parte di questi tumori sono caratterizzati da una bassa malignità. Essi rappresentano il 4% circa delle neoplasie ovariche maligne.*

## DISTRIBUZIONE DEI VALORI DEL DOSAGGIO DI HE4

	Numero di soggetti	0-150 pM	150.1-300 pM	300.1-500 pM	> 500 pM
<b>APPARENTEMENTE SANI</b>					
FEMMINE (PREMENOPAUSA)	76	72	3	0	1
FEMMINE (POSTMENOPAUSA)	103	97	5	0	1
<b>MALATTIA BENIGNA</b>					
GRAVIDANZA	22	21	1	0	0
PATOLOGIA GINECOLOGICA BENIGNA	347	324	18	1	4
ALTRE PATOLOGIE BENIGNE	108	82	8	7	11
IPERTENSIONE/CARDIOPATIE CONGENITE	96	75	16	2	3
<b>TUMORE</b>					
TUMORE OVARICO	127	27	18	21	61
TUMORE MAMMARIO	46	40	4	2	0
TUMORE POLMONARE	50	29	15	6	0
TUMORE DELL'ENDOMETRIO	116	86	15	4	11
TUMORE GASTROINTESTINALE	56	47	8	0	1



*Una recente classificazione, detta di Kurman, distingue il carcinoma ovarico in due gruppi, definiti tipo I e II. I tumori di tipo I insorgono da cellule ben differenziate, come i tumori borderline (cioè di confine tra malignità e benignità); alcuni di questi possono essere a lenta crescita (carcinomi sierosi di basso grado). I tumori di tipo I sono correlati con un certo tipo di mutazioni a carico di specifici geni (tra cui KRAS, BRAF, PTEN e b-catenina). I tumori di tipo II, al contrario, sono tumori di alto grado, piuttosto aggressivi, che insorgono direttamente dal tessuto epiteliale dell'organo, senza passare da una fase precancerosa. Questi tumori sono molto instabili dal punto di vista genetico e mostrano mutazioni del gene P53. I tumori ereditari legati ai geni BRCA1 e BRCA2 sono di tipo II.*

*[Per aumentare la sensibilità e la specificità delle due analisi, è stato introdotto l'utilizzo di un algoritmo specifico detto Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (R.O.M.A.) Attraverso la combinazione delle due analisi HE4 e CA125 viene eseguito il calcolo percentuale del rischio di carcinoma ovarico. Il R.O.M.A. è in grado di classificare le donne ad alto o a basso rischio di sviluppo della malattia maligna sulla base non solo dei dati dei due parametri indicati, ma anche specificamente sulla base della loro condizione di pre- o post- menopausa, ed è per questo che si richiede anche questo parametro assieme ai dati anagrafici delle pazienti.*

*Questo algoritmo è particolarmente utile nelle pazienti con livelli patologici di CA125 e fisiologici di HE4.]* ■

### Bibliografia

- 1) Van Gorp et al. HE4 and CA125 in ovarian cancer British Journal of Cancer (2011) 104(5), 863 - 870
- 2) Molina, et al., HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases Tumor Biol. (2011) 32:1087-1095
- 3) Ferraro et al., Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. J Clin Pathol 2013;66:273-81.
- 4) Moore et al., HE4 (WFDC2) gene overexpression promotes ovarian tumor growth Scientific reports 4 : 3574
- 5) Archana et al., Oncology 2013 27(6):548-556

Presso la BIOS S.p.A. di Roma in via Domenico Chelini 39, è possibile eseguire il dosaggio HE4 tutti i giorni inclusa la domenica.

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

## IL TUMORE DEL SENO: CONOSCERLO PER SCONFIGGERLO

Renato Andrich



Al primo posto per frequenza di comparsa nel sesso femminile, le neoplasie del seno in Italia contano circa 40.000 nuovi casi ogni anno. Solo nel Lazio sono segnalati annualmente più di 8000 casi. A fronte di questi numeri preoccupanti abbiamo però la grande soddisfazione di poter vantare successi terapeutici straordinari: la percentuale di guarigioni nelle pazienti trattate (in tutti gli stadi di malattia) è attualmente intorno al 90%.

Perché così tanti casi di questa malattia, e con tendenza ad aumentare?

Le risposte sono molte. Innanzitutto per l'elevata età media delle donne italiane (l'attuale aspettativa di vita è di 84 anni) che comporta un inevitabile incremento delle neoplasie dell'età avanzata, come risposta di un organismo in esaurimento nei sistemi di controllo della replicazione cellulare. Inoltre, per l'impiego sempre più frequente di estrogeni, assunti in età giovanile come contraccettivo e in post-menopausa come terapia sostitutiva. Gli estrogeni indirizzano le cellule delle ghiandole mammarie in fase riproduttiva, facilitando le alterazioni della replicazione cellulare (3). Si calcola che ogni anno di terapia estrogenica sostitutiva in menopausa

aumenti il rischio di contrarre una neoplasia del seno dell'uno/due per cento.

Da considerare anche fattori dietetico-ambientali. Le donne asiatiche (Cina, Giappone) presentano nelle statistiche una frequenza di tumori del seno dieci volte inferiore a quella delle donne occidentali; ma se si trasferiscono in occidente le percentuali crescono fino a sovrapporsi.

È evidente che la dieta orientale, ricca di pesce, verdure e soia (che contiene fitoestrogeni) e povera di grassi animali, zuccheri e farine raffinate, svolge un ruolo protettivo nei confronti di queste neoplasie.

Abbiamo però ricordato come i successi terapeutici nei confronti di queste malattie siano notevoli. Questo, fondamentalmente per due motivi: l'evoluzione dei trattamenti e il diffondersi tra le donne della cultura della prevenzione. L'evoluzione dei trattamenti negli ultimi 20 anni ha cambiato radicalmente le cose; non solo sono aumentate le guarigioni, ma sono praticamente scomparsi gli esiti di inestetismo post-chirurgia. È valido quindi l'assioma "togliere di meno per guarire di più".

Il trattamento chirurgico dei tumori del se-

no ha visto in pochi decenni il passaggio dalla chirurgia demolitiva a quella conservativa. L'elevato numero di mastectomie di 30 anni fa (il 70% di tutti gli interventi) si è ridotto al 15%, a favore dei trattamenti conservativi (lumpectomy) che, con l'asportazione solo di un frammento di ghiandola mammaria comprendente la neoplasia, consentono di salvaguardare al massimo l'estetica del seno. Con l'introduzione poi negli ultimi anni delle tecniche di "chirurgia oncoplastica" (round-block, scorrimento di lembi dermo-ghiandolari, ecc...) il seno operato spesso non mostra alcuna traccia di chirurgia. Nei rari casi (neoplasie molto avanzate o multicentriche) in cui ancora si è costretti a ricorrere alla mastectomia, siamo in grado di garantire a quasi tutte le pazienti di poter uscire dalla sala operatoria con il seno ricostruito. Questo grazie all'introduzione delle tecniche di mastectomia con risparmio di cute e capezzolo (skin e nipple sparing mastectomy) e ai progressi della protezzazione e del "lipofilling" con grasso e cellule staminali adipose.

Anche il trattamento dei linfonodi ascellari è cambiato radicalmente. Da 15 anni circa non si pratica più di routine la linfadenectomia ascellare, che comportava cicatrici retraenti, e talvolta complicazioni come il linfedema ("grosso braccio post-mastectomia"). Si attua oggi la biopsia del "linfonodo sentinella"(2). Si asporta cioè soltanto il primo linfonodo dell'ascella che capta la linfa proveniente dalla mammella malata, individuato con una sonda rilevatrice di raggi gamma dopo l'inoculazione sotto la cute del seno di una minima quantità di un tracciante radioisotopico (chirurgia radio-guidata), e lo si esamina accuratamente (*ultrastaging*). Se questo primo filtro ha intercettato cellule neoplastiche, ed è sede di metastasi, solo allora si procede a linfettomia ascellare radicale. Ma nella maggior parte dei casi il linfonodo, negativo, indica che non sono partite nelle vie linfatiche cellule neoplastiche, ed elimina la necessità di linfettomia.

La terapia delle neoplasie del seno non è solo chirurgica, ma è il risultato di vari elementi: la

chemioterapia, la radioterapia, l'ormonoterapia.

Tutte queste modalità terapeutiche sono oggi migliori e meno traumatiche rispetto al passato; i chemioterapici e i nuovi farmaci biologici, la radioterapia conformazionale e i nuovi farmaci antiaromatasi, hanno contribuito ad aumentare le guarigioni (1) e a diminuire i disagi psicofisici delle pazienti, già provate dall'incontro con il tumore.

Come combinare tutti questi trattamenti in una terapia oggi personalizzata (*targated therapy*) risulta dalla carta d'identità del singolo tumore ottenuta mediante esame istologico su biopsia o sul pezzo operatorio (classificazione biomolecolare secondo Stanford) che esprime l'aggressività e la tendenza a riprodursi o a metastatizzare della neoplasia.

Un grande merito per le alte percentuali di guarigione va anche alla diffusione della cultura della prevenzione.

Distinguiamo una prevenzione primaria da una secondaria; la prima comprende tutte quelle norme di vita che consentono di ridurre il rischio di contrarre la neoplasia, la seconda riguarda i comportamenti tendenti a scoprire i tumori in fase precoce.

La prevenzione primaria consiste essenzialmente in un regime dietetico appropriato (4) e in uno stile di vita non sedentario (5); secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità si può ridurre del 30% la possibilità di contrarre un tumore del seno con dieta e stile di vita opportuni (6). Studi controllati importanti (DIANA 1,2,3 e WINS) correlano con certezza l'incidenza del tumore del seno con il sovrappeso e con una dieta ipercalorica, ricca di grassi, zuccheri, alcool, con alti livelli di ormoni sessuali, insulina e fattori di crescita. Tutto ciò provocando l'aumento dei radicali liberi e degli estrogeni indurrebbe una proliferazione cellulare accelerata che aumenta il rischio statistico di mutazioni.

Riportiamo qui le raccomandazioni del World Cancer Research Fund per diminuire i rischi del "breast cancer":

- *Mantenersi snelli;*
- *Praticare ogni giorno esercizio fisico;*

- Limitare i cibi ad alta densità calorica ed evitare bevande alcoliche;
- Basare l'alimentazione su cibi vegetali con varietà di cereali non raffinati, legumi, verdura, frutta;
- Limitare il consumo di carni rosse, conservate o affumicate, preferire carni bianche o pesce;
- Limitare il sale, i cibi sotto sale e quelli alla griglia;
- Allattare i figli.

Esiste poi la prevenzione secondaria, che non tende a evitare la malattia, ma a scoprirla in fase così precoce da rendere quasi certa la guarigione, e la si ricerca con:



#### AUTOPALPAZIONE

per tutta la vita una volta al mese (nel periodo fertile 10 giorni dopo il ciclo), palpare il seno destro con la mano sinistra, e viceversa. La sensibilità aumenta notevolmente sul bagnato

(ad es. in doccia) e con le mani insaponate. Se si avvertono modificazioni ricorrere al medico. Veronesi riporta che il 60% dei tumori del seno vengono scoperti dalle donne.

#### ECOGRAFIA MAMMARIA

dai 30 anni praticarla annualmente. Consente di scoprire noduli anche di pochi mm. e di sospettarne la natura maligna.

#### MAMMOGRAFIA

è il più importante esame di prevenzione ed è quello che, dalla sua introduzione, ha salvato più vite. Va praticato annualmente, dai 40 anni, mostra le microcalcificazioni e distorsioni sospette del parenchima mammario.

#### VISITA SENOLOGICA

in mani esperte consente l'individuazione di alterazioni di forma, volume e densità che possono segnalare processi patologici.

Con un rigoroso controllo annuale di prevenzione, dice Veronesi, nessuna donna potrà mai morire per un tumore del seno. Visto poi il continuo sforzo della ricerca e le molte risorse umane e economiche impegnate, è probabile che il tumore del seno sarà il primo per il quale sarà superata la necessità di ricorrere alla chirurgia, e sarà sufficiente per la guarigione ricorrere a trattamenti solo medici. ■

#### Bibliografia

- 1) Mamounes et al. The importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: the NSABP experience. *J Surg. Oncol.* 2014 ;1:27-30.
- 2) Andrich R. et al. Sentinel lymph node in breast cancer: experience of 4 years. *Chir. Ital.* 2003; 55(5): 669-80.
- 4) Folkner EJ. Interpreting Plasma Estrogen Levels in Breast Cancer et al.; *J. Clin. Oncol.*; 2014; 14: 43.
- 6) Lelièvre SA. Global nutrition research: nutrition and breast cancer as a model et al. *Nutrition Rev.* 2013 ; 11: 742-52.
- 7) Thomson CA. Nutrition and Physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk and mortality in the women's health initiative et al. *Cancer Prev. Res.* 2014; 7: 42-53.
- 8) Lillycrop KA, Burdge GC. Breast Cancer and the importance of early life nutrition. *Cancer Treat Res* 2014; 159: 269-8.

Il prof. Renato Andrich, specialista in Chirurgia Generale e Vascolare svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Senologia.

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

## LA MILZA: UN PERICOLO NASCOSTO

Laura Forte



La sensazione di completo benessere che ognuno di noi conosce e che ci fa pensare “sono sano”, non sempre coincide con un “vero stato di salute”. Vi sono infatti, condizioni di malattia d’organo che si manifestano con pochi sintomi piuttosto generici: una di queste, tra le più insidiose è la splenomegalia. La splenomegalia è l’aumento di volume della milza. Essa può essere congenita o acquisita. La forma acquisita è quella che più frequentemente si riscontra nell’adulto.

**Cos’è la milza?** La milza è un organo posto sotto il diaframma sul lato sinistro del corpo. La milza è un organo di circa 200 gr. di peso, ma può arrivare a pesare anche 1000 gr. In condizioni normali, essa ha una lunghezza fino a 12 cm e consistenza spugnosa. La milza ha 2 componenti: la polpa bianca e quella rossa. Essa può ingrandirsi, in questo caso si percepisce alla palpazione come una massa sporgente sotto l’arcata costale sn, durante l’esame obiettivo della visita medica. In alcuni casi, rari, la milza può essere talmente grande da occupare la metà dell’addome e andare incontro a rottura spontanea. In tal caso l’intervento di asportazione della milza deve essere tempestivo, un ritardo può generare un’emorragia acuta, mettendo in pericolo di vita il paziente.

**Che funzione svolge la milza?** La milza ha la funzione di filtro. Essa permette di liberare il sangue da detriti, virus, batteri, parassiti e cellule danneggiate e geneticamente mutate, cellule

neoplastiche, così come consente di conservare e programmare le cellule del sistema immunitario, rendendole attive per le difese contro agenti esterni patogeni. È il più grande organo linfatico. Essa ha un’importanza essenziale nel mantenere lo stato di salute. Coloro che per varie ragioni ne sono privi vanno maggiormente incontro a infezioni e a uno stato di immunodepressione. Per tale ragione, dopo la splenectomia è sempre utile vaccinarsi per proteggersi da alcune delle infezioni più frequenti.

### **La splenomegalia e il suo significato clinico.**

L’approccio clinico alla splenomegalia dipende se l’aumento delle dimensioni della milza si presenti come rilievo unico o con altre anomalie cliniche, come ad esempio l’anemia, l’ittero e la linfoadenopatia.

L’approccio clinico in caso di rilievo di splenomegalia consiste nell’investigare tutte le possibili cause di ingrossamento della milza e di determinare quelle più strettamente correlate con altre circostanze cliniche, mediante un approfondimento diagnostico. La splenomegalia può non dare alcun sintomo e essere identificata durante un controllo ecografico di routine come rilievo occasionale. In alcuni soggetti la splenomegalia si può manifestare con un senso di pesantezza addominale, un dolore improvviso in presenza di sforzi fisici prolungati. Il ragionamento clinico per spiegarne la causa si avvale sia di accertamenti di laboratorio, sia di esami strumentali. In linea generale maggiore è l’ingrandimento della milza e maggiore è la severità e serietà della patologia interessata.

Le patologie che possono dare splenomegalia sono molteplici (v. Tabella). L’ingrandimento massivo della milza, ad esempio una milza palpabile al di sotto dell’ombelico può essere dovuta a particolari condizioni tra cui: la mielofibrosi, la leucemia mieloide cronica (1), la malattia linfoproliferativa (2,3) (CLL e varianti cliniche) (4), linfomi della zona marginale, splenomegalia tro-

picale (5), leishmaniosi, sindrome di Gaucher, talassemia major, sindrome di Felty.

#### **Indagini utili per capire la splenomegalia.**

Gli accertamenti necessari per diagnosticare la malattia di cui la splenomegalia è l'espressione si possono suddividere in esami di laboratorio, effettuati mediante il prelievo di sangue venoso ed esami strumentali.

**Esami di laboratorio.** In prima istanza è bene effettuare l'esame emocromo, la VES, la bilirubina frazionata, gli indici di funzionalità epatica, successivamente in base all'anamnesi e all'esame obiettivo, i test infettivi, lo studio dell'autoimmunità, gli esami immunoematologici, i dosaggi delle vitamine B12 e dell'acido folico, lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie. Molto utile se si sospetta un'origine ematologica l'aspirato midollare e la biopsia linfonodale.

**Esami strumentali.** L'esame strumentale es-

senziale per orientarsi nella comprensione della splenomegalia è l'ecografia addominale che dà informazioni sulle dimensioni dell'organo e sui rapporti con gli organi vicini. La splenomegalia media o moderata (fino a 500 gr) e la distanza fino a 8 cm dall'arco costale orienta verso un più ampio spettro di cause rispetto a dimensioni e grandezza maggiori. Nei casi dubbi è molto utile la TC addominale e la scintigrafia splenica.

**Conclusioni.** In sintesi un dolore cronico in sede addominale sn o in concomitanza di sforzi fisici non va trascurato. Mai sottovalutare un senso di pesantezza addominale, né un dolore durante l'attività fisica in sede sottodiaframmatica sn, soprattutto se tende a ripresentarsi nel tempo. Una visita e un controllo ecografico possono orientare verso le possibili cause di splenomegalia e consentire una diagnosi precoce di malattie "nascoste" per una terapia tempestiva ed efficace. ■

<b>Infezioni</b>	<b>Ebola virus, EBV virus, CMV virus, Herpes Zooster, Epatite C, HIV, Tubercolosi miliare, salmonella, malaria, toxoplasmosi, leishmaniosi</b>
<b>Malattie emolitiche</b>	<b>Sferocitosi, elissocitosi ereditaria, anemia falciforme, talassemia.</b>
<b>Malattie mieloproliferative e leucemiche</b>	<b>Leucemia, mielofibrosi, leucemia mieloide cronica, policitemia rubra vera, trombocitemia essenziale, leucemia linfatica acuta, leucemia linfatica cronica, leucemia a cellule capellute, Waldenström, la SLVL, linfomi non Hodgkin, malattia di Hodgkin</b>
<b>Disordini autoimmuni</b>	<b>Artrite reumatoide, LES, cirrosi epatica, istiocitosi X, sindrome di Felty</b>
<b>Malattie da accumulo</b>	<b>Amiloidosi, sindrome di Gaucher</b>
<b>Tumori</b>	<b>Tumori solidi metastatizzati (intestino, pancreas, polmone)</b>
<b>Miscellanea</b>	<b>Iperensione portale</b>

Tabella. **Splenomegalia e patologie più frequenti.**

#### **Bibliografia**

- 1) Dao KH et al. Significant clinical response to JAK1/2 inhibition in a patient with CSFR-T618I-positiv atypical chronic myeloid leukemia. *Leuk Res Rep.* 2014 Aug 1;3(2):67-9.
- 2) Price S et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood.* 2014 Mar 27;123(13):1989-99.
- 3) Asano N et al. Cytotoxicmolecule-positive classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. *Haematologica.* 2011 Nov;96(11):1636-43.
- 4) Osada M et al. Causes of thrombocytopenia in chronic hepatitis C viral infection. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012 Jun;18(3):272-80.
- 5) Cserti-Gazdewich CM et al. Inter-relationships of cardinal features and outcomes of symptomatic pediatric Plasmodium falciparum malaria in 1,933 children in Kampala, Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Apr;88(4):747-56.

## TAS: UN “VECCHIO” TEST SEMPRE IMPORTANTE

Giuseppe Luzi



Per titolo antistreptolisinico (TAS o TASLO) s'intende la quantità o concentrazione di anti-streptolisina presente nel siero. L'antistreptolisina è un anticorpo prodotto dall'organismo per contrastare la streptolisina, una proteina ad azione emolitica prodotta da streptococchi.

La presenza di anticorpi indica una reazione di difesa dell'organismo e di conseguenza l'esistenza di un'infezione da streptococco. L'importanza di questo test risiede nel ruolo patogenetico svolto dalla Streptococco beta-emolitico di gruppo A.

Ma andiamo per ordine. Esistono vari tipi di streptococchi. Le loro caratteristiche morfologiche sono quelle di crescere disposti a “catenella”, Gram positivi, capsulati e asporigeni.

Hanno proprietà colturali piuttosto esigenti. Quando vengono messi in adeguati terreni, se nel liquido di coltura è presente sangue, provocano una emolisi, cioè una rottura dei globuli rossi. A seconda del tipo di emolisi si hanno varie caratteristiche. In particolare si distinguono streptococchi alfa, beta e gamma emolitici. Gli alfa danno un'emolisi parziale, con la comparsa di un alone verdastro attorno alla colonia, i beta danno un'emolisi completa, gli alfa si caratterizzano per assenza di emolisi.

Lo Streptococco beta emolitico di gruppo A (*Streptococcus pyogenes*) è un batterio che può albergare nelle vie aeree superiori e che, quando l'organismo è sano, in genere non causa problemi. Se la sua aggressività aumenta e le difese im-

munitarie non lo tengono sotto controllo cominciano i problemi. Nella pratica medica troviamo lo *S. pyogenes* come causa di diversi processi infiammatori: dal “mal di gola” con tonsilliti (ma anche ascessi tonsillari, mastoidite, meningite, etc.), alla scarlattina (quando viene prodotta una particolare tossina, detta eritrogenica), fino alla classica febbre reumatica acuta, alla glomerulonefrite e in alcuni casi alla fascite necrotizzante. Una sequela dell’infezione è anche l’eritema nodoso.

Lo *S. pyogenes* è ben conosciuto nella letteratura medica e le mamme sono ben consapevoli che se le tonsilliti con le “placche” colpiscono i propri bambini, è necessario un trattamento antibiotico tempestivo e adeguato. In questa sede si concentra l’attenzione soltanto sulla febbre reumatica, sullo storico reumatismo articolare acuto.

Come ci hanno insegnato i grandi medici del tempo passato la malattia reumatica “colpisce le articolazioni e morde il cuore” (aforisma di La-segue che ben conoscono gli studenti di Medicina). Cosa vuol dire? La risposta sta nella particolarità di una struttura nella parete batterica dello *S. pyogenes*. Il sistema immunitario agisce contro questa proteina ma anche, per una sorta di reazione crociata, con altre componenti del nostro organismo. In questo senso, se il danno riguarda le articolazioni ma poi si risolve clinicamente, talora la lesione cardiaca non è reversibile e si possono avere gravi danni a distanza. E in tutto questo cosa c’entra il TAS?

È semplice: una sostanza, come abbiamo premesso, la streptolisina O è prodotta dal batterio. Se misuriamo ad opportune diluizioni gli anticorpi prodotti contro la streptolisina O, sia nella fase di diagnosi di malattia reumatica sia nel monitoraggio nel corso del tempo, abbiamo un valido strumento di controllo dell’infezione.

Il titolo di una sostanza in chimica si misura con il numero delle diluizioni in un solvente. Quando si deve determinare un titolo, ovvero la concentrazione di una determinata sostanza, si deve misurare la quantità di soluto presente in soluzione. Perciò se una sostanza x è presente

ancora ad alte diluizioni vuol dire che è “all’origine” [cioè prima di venire diluita] molto concentrata. Per questo quando si dice che il TAS è elevato, sappiamo che in quel paziente ci sono molti anticorpi contro la streptolisina O.

C’è una soglia che possiamo considerare normale, attorno 1: 250. Al di sopra, se per esempio diluendo a 1:800 gli anticorpi sono ancora presenti, vuol dire che il sistema immunitario ne ha prodotti in abbondanza

Si conoscono due varietà di streptolisina, quella O ed S. Con il TAS si valutano gli anticorpi anti-streptolisina O (esotossina ossigeno labile). La positività per TAS si ha circa dopo due settimane dal contagio. Un aumento significativo del TAS può indicare, insieme ad altri segni e sintomi, la comparsa di febbre reumatica.

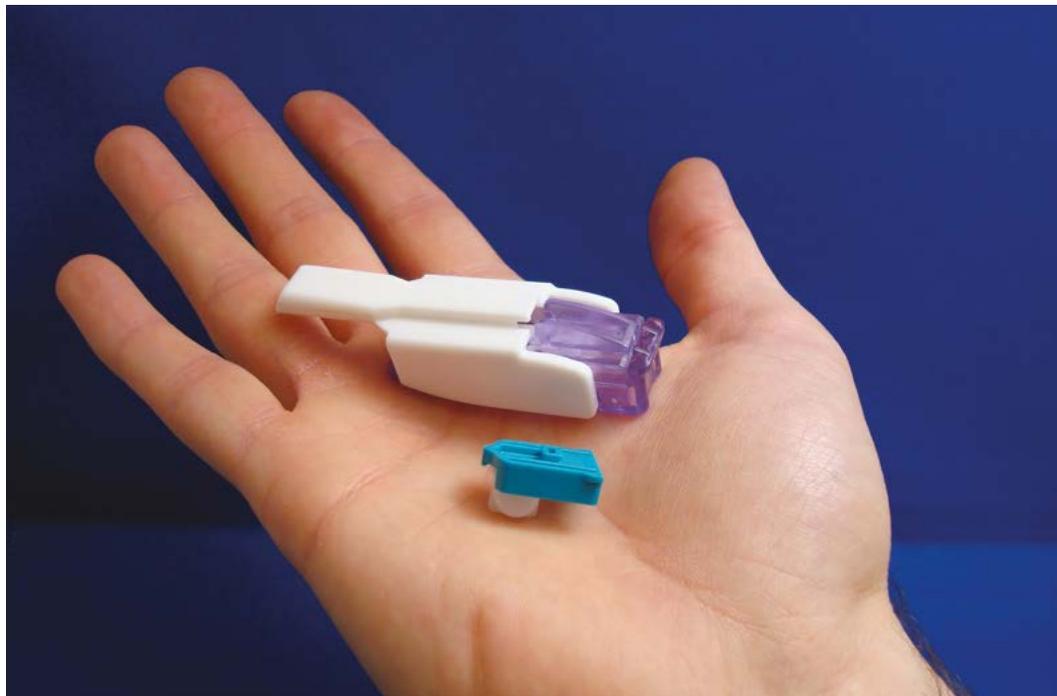
Titoli elevati si possono avere in corso di recidive, ma bisogna fare attenzione: un titolo elevato non è necessariamente indice di malattia attiva. In soggetti che hanno avuto un’infezione da *S. pyogenes* il titolo può persistere anche a lungo. A maggior ragione, un TAS elevato non è indice di malattia reumatica.

In pratica le condizioni cliniche nelle quali il TAS assume un significato con valore diagnostico concreto non sono moltissime:

1. non è un segno precoce di infezione da *S. pyogenes*; se si deve intraprendere un trattamento antibiotico debbono essere considerati aspetti clinici o eventuali altri controlli, non aspettare;
2. TAS elevato come parametro isolato non ha significato quale segno di malattia reumatica;
3. è utile in corso di malattia reumatica durante la fase attiva;
4. permette una valutazione, nel tempo, quando si programma una profilassi antireumatica.

La valutazione del TAS è comunque un aiuto per la diagnosi clinica e nella pratica ambulatoriale, se correttamente interpretato, permette al medico un approccio concreto al monitoraggio e alla terapia delle infezioni causate da *S. pyogenes*. ■

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



### DIABETE: UN NUOVO INALATORE PER SOMMINISTRARE L'INSULINA APPRO- VATO DALLA FDA.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm403122.htm>

La Food and Drug Administration (FDA), l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, ha approvato un nuovo trattamento per somministrare a pazienti diabetici l'insulina con un inalatore. Il dottor Jen Marc Guetter, direttore della Divisione prodotti per il metabolismo e l'endocrinologia della FDA, spiega: "Si tratta di un nuovo trattamento per i pazienti che richiedono la somministrazione dell'insulina ai pasti e l'approvazione di questo sistema allarga significativamente il ventaglio di opzioni per chi soffre di diabete".

L'inalatore, specificatamente, non è un sostituto per i trattamenti a lunga azione che si somministrano per iniezioni, ma solo un'alternativa per i pasti.

L'inalatore, che si chiama "Afrezza" è prodotto dalla MannKind e contiene una polvere ad azione rapida che può essere inalata all'inizio del pasto o entro i primi venti minuti, per migliorare il controllo dei tassi glicemici in pazienti adulti affetti da diabete mellito. Il farmaco è stato testato su un totale di 3.017 pazienti (1.026 con diabete di tipo 1 e 1.991 con il tipo 2) in un periodo di 24 settimane, dando risultati significativi. Il trattamento è però controindicato per chi soffre di asma o malattie croniche polmonari ed è inoltre sconsigliato ai fumatori. La FDA ha richiesto alla casa farmaceutica produttrice dell'inalatore di effettuare ricerche sugli effetti a lungo termine di tipo cardiovascolare e sui bambini.

## PROBABILE NUOVA TERAPIA FARMACOLOGICA CONTRO LA CELIACHIA.

[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)00242-X/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)00242-X/pdf)



La celiachia è l'intolleranza cronica al glutine ed è una malattia autoimmune dell'intestino tenue, che si verifica in individui di tutte le età, geneticamente predisposti. L'unica terapia valida contro questa intolleranza è quella alimentare: ossia una permanente dieta priva di glutine.

La celiachia è causata da una reazione alla gliadina, una prolamina (proteina del glutine) presente nel grano e proteine simili che comprendono altri cereali comuni, quali orzo e segala. L'esposizione alla gliadina causa una reazione infiammatoria cronica dell'intestino che produce danni ai villi intestinali, normalmente deputati all'assorbimento dei nutrienti.

Alcuni medici finlandesi in uno studio pubblicato su la rivista *Gastroenterology*, hanno probabilmente trovato un trattamento farmacologico per la celiachia. I ricercatori dell'Università di Tampere in Finlandia infatti hanno somministrato l'enzima glutenase "ALV003" glutine specifico, ad un gruppo di pazienti celiaci, con risultati promettenti.

I pazienti celiaci che hanno seguito una dieta gluten-free integrata con una dose molto bassa di glutine, 2 mg al giorno pari a mezza fetta di pane, sono stati divisi in due gruppi: il primo gruppo è stato trattato con un placebo, vale a dire una sostanza biologicamente inattiva, ignorando si trattasse di un "falso farmaco"; l'altro ha ricevuto la somministrazione orale dell'enzima glutenase "ALV 003". I pazienti trattati con l'enzima hanno

mostrato di tollerare il farmaco e i sintomi da intolleranza, come nausea o mal di pancia, sono stati più miti.

Quindi i ricercatori hanno ricordato che la celiachia si controlla efficacemente con una dieta priva di glutine, ma talvolta è difficile conoscere con esattezza il contenuto di glutine di alcuni alimenti industriali oppure i cibi possono essere "vittime" di contaminazioni e dunque una terapia farmacologica potrebbe essere la soluzione a questi problemi.

## RESTRIZIONE CALORICA IN MODELLI ANIMALI: AUMENTA LA DURATA DELLA VITA E COMPORTA UNA RIDUZIONE DELL'INSORGANZA DEI TUMORI DEL 60%.

Il professor Luigi Fontana, uno dei massimi esperti internazionali di nutrizione, docente di Medicina e Scienze nutrizionali alla Washington University a St.Louis (USA) e all'Università di Brescia, ha parlato a Roma al Policlinico "Agostino Gemelli" e ha fatto il punto della situazione su gli studi relativi alla restrizione dietetica e delle calorie come arma di prevenzione contro il cancro. Ha inoltre affermato che tale correlazione è un approccio scientifico innovativo, che è confermato anche da nuovi studi su i primati.



"La restrizione calorica senza malnutrizione - rileva il professor Fontana, - è il metodo principe con cui mantenersi magri, soprattutto

riducendo il grasso addominale, ed attualmente è la più straordinaria e potente strategia per il mantenimento della buona salute e per la prevenzione del cancro”.

Nel modello animale, spiega, “abbiamo riscontrato che diminuire l’apporto calorico del 20-40%, cambiando il tipo di nutrienti, aumenta la durata della vita e comporta una riduzione dell’insorgenza dei tumori del 60%. La riduzione dell’introito calorico riduce infatti la produzione d’insulina, un fattore che stimola anche la crescita tumorale, e riduce pure i livelli di numerose sostanze infiammatorie che sono implicate nello sviluppo di tumori, malattie cardiovascolari, autoimmuni e nel diabete”.

Nei roditori, rileva l’esperto, “la restrizione dietetica è l’intervento nutrizionale più efficace per rallentare l’invecchiamento e prevenire il cancro”, e tale approccio è risultato funzionare anche “nelle scimmie rhesus, mentre negli esseri umani provoca cambiamenti metabolici e molecolari, che li proteggono dalle patologie legate all’età”.

Tuttavia, anche se “è assodato che la nutrizione giochi un ruolo fondamentale nell’insorgenza e progressione di molti tumori tipici delle popolazioni occidentali, al momento - precisa il professor Fontana - non ci sono evidenze che il cibo e la dieta da sole possano curare un tumore maligno in corso. Abbiamo però evidenze che con una corretta alimentazione possiamo influire positivamente sia sullo sviluppo, che sulla prognosi di un tumore.

Inoltre, dati recenti suggeriscono che specifici regimi alimentari possono potenziare l’effetto terapeutico della chemioterapia e proteggere le cellule sane dagli effetti dannosi di tali terapie”. Un approccio insomma promettente, in vista di nuove armi per la lotta contro il cancro, ma avverte lo specialista, “sono necessari ulteriori studi, sia negli animali da laboratorio sia nell’uomo”.

Inoltre, conclude, “la scoperta di biomarcatori in grado di predire cancro, demenza ed invecchiamento biologico è essenziale per progettare nuovi studi clinici e accelerare l’acquisizione delle conoscenze necessarie per poter prescrivere modifiche personalizzate della dieta e dello stile di vita, in base al profilo genetico del singolo individuo”.

## NUOVA TECNICA ITALIANA PRESSO OSPEDALE “BAMBINO GESÙ” DI ROMA PER TRAPIANTO DI MIDOLLO NEI BAMBINI: ORA I GENITORI SONO I DONATORI.

<http://www.ospedalebambinogesu.it/staminali-cellule-manipolate-consentono-trapianto-di-midollo-da-genitore-in-assenza-di-donatore-compatibile#.U77f-3fl5OSo>



Una nuova tecnica messa a punto dai ricercatori dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma permette di eseguire trapianti di midollo nei bambini, prelevando le cellule dal midollo dei genitori. La metodologia, pubblicata su la rivista internazionale *Blood*, è stata già testata con successo su decine di pazienti. La tecnica consiste nel “ripulire” le cellule del donatore, che può essere indifferentemente uno dei due genitori, eliminando solo le cellule “cattive” che causano le principali complicazioni di questo intervento. “Con questo metodo rimane invece una grande quantità di cellule ‘buone’, che proteggono il paziente dalle infezioni soprattutto nei primi mesi dopo il trapianto - ha spiegato la dottoressa Alice Bertaina, responsabile dell’Unità Trapianti di midollo dell’Ospedale -. Questo ci permette di ottenere una percentuale di successi del tutto simile a quella che si aveva cercando un donatore compatibile”.

Il metodo è stato testato finora su circa 70 bambini affetti da tumori del sangue e su una trentina di altri piccoli pazienti con malattie rare che coinvolgono il sangue o il sistema immunitario, dalla Talassemia, all’Immunodeficienza Severa.

“Con questa tecnica - ha spiegato il professor Franco Locatelli, responsabile del Reparto di Oncematologia dell’Ospedale Bambino Gesù - pos-

siamo offrire la speranza di un trapianto per tutti e per tutte queste malattie. Infatti, nonostante i Registri dei donatori e le Banche di cellule raccolte dal sangue cordonale solo il 30-40% dei pazienti trova un donatore compatibile”.

### **RISCHIO DI “SINDROME DELL’OCCHIO SECCO” PER CHI PASSA TROPPE ORE DAVANTI AL COMPUTER.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yuichi+Uchino%2C++MUC5AC>



Le persone che utilizzano per molte ore il computer possono rischiare di avere la “sindrome dell’occhio secco”. Un gruppo di ricercatori guidato dal professor Yuichi Uchino, ricercatore del Dipartimento di Oftalmologia della Keio University di Tokio, ha rilevato che a giocare un ruolo determinante sia una proteina dall’azione lubrificante presente nelle lacrime: la “MUC5AC”.

Questo studio pubblicato su la Rivista *JAMA Ophthalmology* ha coinvolto 96 volontari di età media pari a 41,7 anni, che utilizzavano il computer per una media di 8,2 ore al giorno. Al 9% dei partecipanti è stata diagnosticata la “sindrome dell’occhio secco”, un disturbo che compromette il normale svolgimento delle attività quotidiane e che già in passato era stato associato all’uso frequente del computer. In questi individui i livelli di “MUC5AC” erano significativamente inferiori rispetto a quelli rilevati negli altri partecipanti.

In particolare, usare il computer per più di 7 ore al giorno è risultato nella riduzione delle concentrazioni di “MUC5AC” dai 9,6 ng/mg di chi

usava i computer meno di 5 ore al giorno, a 5,9 ng/mg. “I nostri dati - spiega il professor Uchino - significano che la mucina secreta dall’occhio ‘MUC5AC’, che è un lubrificante delle lacrime umane, diminuisce nelle persone che usano il computer. Per di più i nostri dati dimostrano che il gruppo con gli occhi stressati ha concentrazioni significativamente inferiori di ‘MUC5AC’ nelle lacrime”.

### **IN ITALIA 1 BAMBINO SU 5, DI ETÀ INFERIORE AI QUATTRO ANNI, SOFFRE DI CARIE.**

[http://www.sioi.it/wp-content/uploads/2013/03/linee\\_guida\\_SIOI.pdf](http://www.sioi.it/wp-content/uploads/2013/03/linee_guida_SIOI.pdf)

Tutta la popolazione italiana infantile è a rischio carie, malattia che ha una prevalenza del 21,6 % nei bambini di 4 anni e del 43,1 % nei ragazzi di 12 anni. Questi alcuni dei dati che sono stati illustrati a Napoli dai maggiori odontoiatri italiani, nel corso del primo convegno nazionale delle sezioni regionali della Società Italiana dell’Odontoiatria Infantile (SIOI).

Secondo recenti studi, la carie registra ancora oggi una prevalenza troppo alta con un ulteriore aumento negli ultimi cinque anni del 15%, al punto che la popolazione pediatrica italiana è ritenuta tutta a rischio. Per quanto riguarda i traumi, i dati rilevano che, prima di aver lasciato la scuola, un bambino su cinque in Italia ha subito una lesione traumatica con una prevalenza che varia dal 10 al 51%. I fattori di rischio più importanti per le carie dentali in età pediatrica sono considerati:

**1-** status socio-economico del nucleo familiare di appartenenza; **2-** dieta; **3-** patologie sistemiche e disabilità; **4-** fattori microbiologici; **5-** scarsa attitudine all’igiene orale e **6-** apporto non ottimale di fluoro.

Nel corso del congresso è stata presentata anche la campagna di prevenzione e sensibilizzazione odontoiatrica a partire dalla metà di settembre del 2014. ■

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

## HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO

<i>Renato Andrich</i>	Specialista in Chirurgia Generale e Vascolare
<i>Simonetta Battiato</i>	Specialista in Scienza dell' Alimentazione
<i>Alessandro Ciammaichella</i>	Specialista in Medicina Interna
<i>Laura Forte</i>	Specialista in Ematologia
<i>Silvana Francipane</i>	Medico Chirurgo
<i>Giuseppe Luzi</i>	Specialista in Allergologia - Immunologia Clinica e Malattie Infettive
<i>Paolo Macca</i>	Biologo
<i>Giovanni Maturo</i>	Specialista in Urologia
<i>Mario Pezzella</i>	Chimico
<i>Giorgio Pitzalis</i>	Specialista in Gastroenterologia e Pediatria
<i>Maria Giuditta Valorani</i>	Research Associate (London, UK)
<i>Lelio R. Zorzin</i>	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