

DIAGNOSTICA



BIMESTRALE DI INFORMAZIONE E AGGIORNAMENTO MEDICO

N. 3 - 2015



- ▶ Vincere la paura di vaccinarsi.
- ▶ La sindrome cardio-renale
- ▶ L'importanza del cardiologo pediatra per scoprire le aritmie del bambino.



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

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

■ 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:**
sovrappubica, 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**

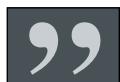
■ CENTRI E SERVIZI MULTIDISCIPLINARI

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



Editoriale

2

Giuseppe Luzi



Il rumore degli zoccoli... talora dipende dalle zebre, non dai cavalli: come sospettare un'immunodeficienza congenita...

3

Giuseppe Luzi



La sindrome metabolica: un killer dolce, silenzioso... e un po' grasso.

14

Fabio Piergiovanni



A TUTTO CAMPO

Ma una tv piena di Chef, ci aiuta sul serio a mangiare meglio?

18

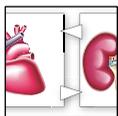
Giorgio Pitzalis



Un gradito convegno Bios: l'alimentazione consapevole abita qui.

21

Giorgio Pitzalis



IL PUNTO

La sindrome cardio-renale

23

Giovanni Stirati



IMPARARE DALLA CLINICA

L'importanza del cardiologo pediatra per scoprire le aritmie nel bambino

26

Armando Calzolari

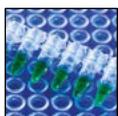


NOVITÀ PER IL MEDICO

Allergie alimentari: in arrivo un nuovo test preciso e sicuro

31

Gabriele Rumi



LEGGERE LE ANALISI

La diagnostica molecolare in laboratorio: il miracolo della PCR

34

Redazionale (G. L.)



FROM BENCH TO BEDSIDE

37

a cura di *Maria Giuditta Valorani*

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

Gilnardo Novelli

Giovanni Peruzzi

Augusto Vellucci

Anneo Violante

Hanno collaborato a questo numero:

Armando Calzolari, Giuseppe Luzi,

Fabio Piergiovanni, Giorgio Pitzalis,

Gabriele Rumi, Giovanni Stirati, Giuditta Valorani.

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

AriColorPrinting 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 spetanze relative alle immagini delle quali non sia stato possibile reperire la fonte

Pubblicazione in distribuzione gratuita.

Finito di stampare nel mese di luglio 2015

BIOS S.p.A.

Struttura Sanitaria Polispecialistica

Via D. Chelini, 39 - 00197 Roma

Dir. Sanitario: dott. Francesco Leone

CUP 06 80 96 41

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.

VINCERE LA PAURA DI VACCINARSI.

Giuseppe Luzi



Nel 2010 le autorità sanitarie degli USA avevano dichiarato che il morbillo era sostanzialmente eliminato. Ma le cose non vanno sempre come ci si augura che vadano. Infatti dal dicembre 2014 c'è stata negli Stati Uniti una recrudescenza di casi, fino a oltre 200. Secondo stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in Europa e in Asia Centrale i casi stimati nei primi mesi del 2015 sono stati circa 22.000. Torniamo su questo argomento, già in precedenza analizzato su "Diagnostica," dopo aver letto un interessante articolo di Jerome Groopman, pubblicato su *The New York Review of Books* e rilanciato in lingua italiana sulla rivista Internazionale (num. 1093 /2015).

Groopman è un qualificato medico che si è occupato di vari aspetti della ricerca immunologica e di malattie infettive. Dal 1998 è staff writer in medicine and biology del *New Yorker Magazine*. I suoi interessi spaziano in vari settori della realtà medica incluse, in particolare, le implicazioni umane della malattia. Il titolo dell'articolo è *Chi ha paura dei vaccini*. Il contenuto ci illumina su elementi "critici" che hanno portato negli ultimi anni al manifestarsi di gruppi di persone che contestano le vaccinazioni e non sottopongono i propri figli a vaccinazioni. In particolare l'autore si sofferma sul lavoro di Eula Biss "On immunity: an inoculation". Le osservazioni di questa scrittrice possono aiutarci a migliorare l'approccio necessario a fornire una corretta infor-

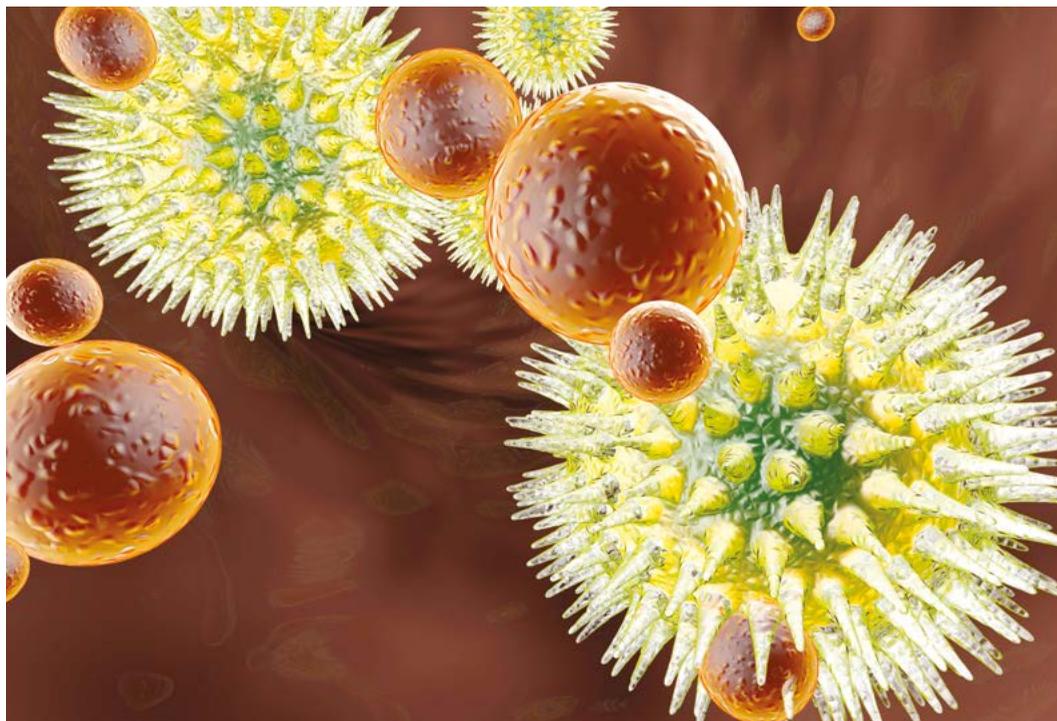
mazione su questo tema scottante. Nella citazione dell'autrice c'è un brano da meditare: "Forse la percezione del rischio non si basa tanto sul calcolo dei rischi stessi ma sull'incommensurabilità della paura. I nostri timori sono condizionati dalla storia, dall'economia, dal potere sociale e dalla stigmatizzazione, dai miti e dagli incubi. Ci affezioniamo alle nostre paure, proprio come facciamo con tutte le nostre convinzioni. Quando ci imbattiamo

in un'informazione che contraddice quello in cui crediamo, tendiamo a dubitare dell'informazione, piuttosto che di noi stessi". In Italia, secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, i casi di morbillo sono stati nel 2014 oltre 2000. L'87% delle persone colpite non era vaccinato. Alla luce di una non poi tanto subliminale mentalità del fai da te sono state ormai messe le fondamenta per una grave crisi, della quale i colpevoli sono noti e la debolezza tutta "politica" delle autorità può rappresentare ai nostri giorni il colpo di grazia. Negli USA, per esempio, riferisce Groopman, l'8% dei bambini che frequentano gli asili californiani non è adeguatamente vaccinato.

In ogni paese, anche nel supertecnologico mondo occidentale, non si sfugge mai al vecchio adagio, peraltro comprensibile nella sua espressione originaria, della *vis medicatrix naturae*. Il motto, forse impropriamente attribuito a Ippocrate, ha dominato la cultura medica per secoli e si concretizza, psicologicamente, nel ruolo del medico che dovrebbe solo aiutare la tendenza naturale del corpo a guarire, a recuperare la salute. Ebbene la vaccinazione significa proprio questo: aiutare il corpo a proteggersi sostenendolo nella tendenza innata ad organizzare le proprie difese. E infatti, conclude Groopman: "Un mondo naturale in cui nessuno contrasta gli agenti patogeni può essere pieno di pericoli e non dovrebbe essere spacciato come idilliaco". ■

IL RUMORE DEGLI ZOCCOLI... TALORA DIPENDE DALLE ZEBRE, NON DAI CAVALLI: COME SOSPETTARE UN'IMMUNODEFICIENZA CONGENITA...

Giuseppe Luzi



Introduzione

Il sistema immunitario risulta costituito da quattro distretti funzionalmente integrati che agiscono con lo scopo di difendere l'organismo da vari agenti patogeni: virus, batteri, funghi, protozoi, elminti. I quattro distretti includono la risposta *umorale specifica* mediata dai linfociti B (con produzione di anticorpi), l'azione *cellulo-mediata* specifica (della quale sono responsabili i linfociti T e le relative sottopopolazioni), l'attività *fagocitaria* (risposta cellulare non specifica) e l'intervento di molecole regolatorie e di lisi, responsabili della risposta *umorale non specifica* (per es.: complemento).

Poichè l'immunità, nella sua piena estrinsecazione, è il risultato finale del convergere di diverse componenti, quando una o più anomalie

sono documentabili durante il controllo degli agenti patogeni, viene a definirsi il quadro di immunodeficienza. Le malattie da immunodeficit pertanto sono conseguenti all'assenza o inadeguata funzione, in forma isolata o mista, della risposta specifica o non specifica.

Le immunodeficienze primitive (*IDP*, Immunodeficienza Primitiva) sono legate a difetti intrinseci elettivamente localizzati nelle cellule immunocompetenti e dei loro precursori; le *IDP* sono causate da alterazioni genetiche. Nel caso delle immunodeficienze acquisite (*IDS*, Immunodeficienza Secondaria) i termini classificatori sono meno evidenti, in quanto la struttura immunitaria viene coinvolta secondariamente a seguito di una malattia che ha origine in distretti

anatomici al di fuori del sistema immunitario. Le IDS non hanno, per la gran parte, una base geneticamente definita.

Le principali immunodeficienze congenite note e le altre che vengono via via identificate nel tempo grazie al progredire delle ricerche sono sottoposte a revisione critica periodica, con aggiornamenti successivi necessari per estendere le conoscenze clinico-diagnostiche e i relativi meccanismi patogenetici. Allo scopo di rendere operativo l'aggiornamento sui nuovi dati in acquisizione esiste un Comitato Internazionale di esperti i quali, nell'ambito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si riuniscono periodicamente per compilare una sintesi estensiva sia delle singole malattie sia delle procedure diagnostiche e terapeutiche.

Già a partire dalla fine degli anni Sessanta del XX secolo un notevole contributo allo studio delle IDP è derivato dalla pubblicazione di dati appartenenti ai *registri* nazionali.

Nell'ambito delle I.D.P. la classificazione-base, oggi possiamo dire "storicamente definita", include alcuni gruppi principali ai quali appartengono le diverse forme morbose conosciute:

- a) deficit *combinati* dell'immunità umorale e cellulare;
- b) deficienze *prevalentemente anticorpali*;
- c) sindromi particolari associate a immunodeficienze "*ben definite*";
- d) alterazioni della *fagocitosi*;
- e) deficit delle *frazioni complementari*.

A questo insieme si sono aggiunti nel corso del tempo almeno altri due gruppi, comprendenti sia le malattie congenite o ereditarie associate ad immunodeficienza sia quelle in evoluzione con deficit primitivo della risposta immunitaria di incompleta e ancora incerta classificazione. Tuttavia una consistente "rivoluzione" nel contesto delle classificazioni la troviamo alla fine degli anni Novanta del Novecento, con una rapida progressione soprattutto grazie alle conoscenze di genetica. Pertanto lo schema "storicamente definito" si è evoluto considerando un approccio più ampio, in funzione delle miglio-

rate conoscenze sulla risposta immunitaria. Lo schema di riferimento attuale include:

1. immunodeficienze combinate dei T e B linfociti;
2. deficit prevalentemente anticorpali;
3. altre sindromi ben definite (associate a più ampi difetti);
4. malattie da immunodisregolazione;
5. difetti congeniti della risposta fagocitaria (numero, funzioni o entrambi);
6. difetti della risposta immunitaria innata;
7. disordini autoinfiammatori;
8. difetti del complemento.

I principali parametri che distinguono le IDS dalle IDP sono riassumibili come segue: i difetti congeniti sono rari e correlati a fattori genetici, anche se in alcune condizioni con immunodeficienza acquisita sembrano emergere particolari aspetti di predisposizione costituzionale-genetica; nelle IDS il sistema immunitario, prima del manifestarsi del danno, è di solito integro; la prevalenza delle diverse forme morbose secondarie è consistentemente più alta rispetto a quanto noto per le IDP, ma dati epidemiologici su vasta scala sono ancora incompleti o insufficienti; la lesione immunitaria di tipo IDS è abitualmente reversibile, almeno quando la causa principale risulti corretta con opportuna terapia.

Per le IDS le classificazioni includono diversi aspetti patologici e/o funzionali quali possono essere le neoplasie, interventi terapeutici con impiego di immunosoppressori, nascita prematura, senescenza, ma anche malattie di tipo metabolico (come il *diabete*), forme autoimmuni (*Lupus eritematoso sistemico*), varie infezioni (HIV, *Cytomegalovirus*, etc.), uremia e insufficienza renale con nefrosi (sindromi proteino-disperdenti), malnutrizione (iponutrizione e obesità), ustioni, splenectomia, anestesia, impiego di radiazioni e così via.

Il modello di studio fornito dalle IDP rappresenta un approccio di grande utilità per svolgere una più ampia e completa analisi delle funzioni presenti durante la risposta immunitaria in condizioni normali e patologiche. Molte delle conoscenze acquisite sulla risposta immunitaria

nell'ambito delle patologie IDP sono state di fondamentale utilità per impostare le indagini e comprendere la patogenesi del danno causato dal virus dell'immunodeficienza acquisita (AIDS). Le IDP, definite da R. Good (uno dei pionieri nell'ambito degli studi sul sistema immunitario) con preveggente arguzia intellettuale "esperimenti della Natura", se all'inizio degli anni Settanta del Novecento rappresentavano un ristretto campo di ricerca per alcuni clinici e biologi, successivamente hanno costruito un cardine fondamentale per i progressi dell'immunologia. Sebbene per alcune di esse la prevalenza nella popolazione non sia alta (le IDP fanno parte delle malattie rare), tuttavia l'epidemiologia è solo parzialmente nota.

D'altro canto l'esistenza di familiarità dei difetti e la presenza di anomalie parziali rendono le IDP una patologia degna della massima attenzione, che vede la necessaria collaborazione tra il medico di famiglia, lo specialista immunologo e i centri di ricerca nei quali possono essere effettuate le diagnosi a livello laboratoristico, livello necessariamente di alta qualità e specializzazione tecnica per il tipo di indagini che vengono effettuate: esse riguardano il settore della genetica molecolare e della biologia cellulare.

Il medico pratico deve avere consapevolezza clinica e gestionale delle immunodeficienze, sia perché i sintomi e i segni con i quali le ID si manifestano vengono osservati primariamente in corso di visite ambulatoriali o a letto del paziente, sia perché i necessari approfondimenti (e la collaborazione con i centri specialistici) consentono di arrivare in tempi brevi a formulare diagnosi corrette e conseguentemente a impostare le possibili terapie. Alcune di queste (trapianto di midollo osseo, impiego di cellule staminali, uso di immunoglobuline sostitutive per via endovenosa) hanno mutato radicalmente la prognosi e reso benefici sostanziali per la qualità della vita dei malati.

Il problema delle classificazioni

Le IDP sono in gruppo di malattie nelle quali è possibile identificare un difetto o più difetti

della risposta immunitaria, con conseguenti alterazioni della risposta cellulare o della sintesi di alcune proteine. Attualmente sono note almeno 200 IDP. Alcune sono rarissime, ma altre sono abbastanza diffuse. Nelle IDP i difetti possono riguardare uno o più componenti della risposta immunitaria. Molte forme sono a carattere ereditario, come nell'agammaglobulinemia legata al sesso o la classica SCID (Severe Combined Immunodeficiency), mentre altre varianti come l'Immunodeficienza Comune Variabile e il deficit selettivo delle IgA non sempre hanno una specifica caratterizzazione ereditaria. In questi casi si ritiene che l'interazione tra background genetico e fattori ambientali possa giocare un ruolo fondamentale nell'estrinsecazione del danno biologico con le relative conseguenze cliniche.

I soggetti con IDP hanno come prima conseguenza un maggior rischio di *contrarre infezioni*. I caratteri di queste infezioni sono in genere una loro aumentata frequenza in un certo periodo di tempo, la difficoltà di attuare un'efficace terapia, l'andamento clinico di solito molto grave, la comparsa di microrganismi patogeni non usualmente responsabili di importanti danni clinici. Le infezioni possono essere localizzate o in forma sistemica. Siti anatomici comunemente coinvolti sono i seni paranasali, l'apparato respiratorio (bronchiti, polmoniti), il tratto intestinale.

Non dobbiamo però dimenticare un assunto molto importante. Nell'ambito del disordine immunitario correlato all'immunodeficienza, altre anomalie funzionali possono manifestarsi: infatti l'alterazione immunitaria in corso di IDP può associarsi a perdita di tolleranza per il "self" e così compaiono anche malattie autoimmunitarie. Un altro aspetto di non minore importanza è il rischio che, nel corso del tempo, abbiano a manifestarsi vari tumori (linfomi, adenocarcinomi, altri tipi): infatti le IDP, nell'ambito della disregolazione generale della risposta immunitaria, si associano a un maggior rischio della crescita neoplastica.

Le IDP possono manifestarsi *in ogni età della vita*.

Le prime forme vennero descritte in età pediatrica (erano i casi più gravi), ma successivamente la diagnosi è stata effettuata in varie età della vita (più frequentemente nell'adolescenza e in giovani adulti). Questo aspetto della diagnosi riguarda in particolare il fatto che alcune patologie, come la ICV (Immunodeficienza Comune Variabile) e il difetto selettivo di IgA, possono causare i primi sintomi all'inizio della vita adulta. Abbiamo detto che molte forme di IDP sono rare. Questo è un dato obiettivo, ma nel corso degli anni si è visto che le cose sono un po' diverse e oggi approssimativamente si stima che una persona su 2000 abbia una qualche forma di IDP, sebbene in modalità non grave o clinicamente significativa. Ma attenzione: altre conoscenze inducono a considerare con molta prudenza questo aspetto. Vediamo perché.

La maggior parte di IPD sono ereditate in una delle tre differenti forme note: forma recessiva legata al sesso (X-linked), forma autosomica recessiva, forma autosomica dominante. Esempi di IDP legate al sesso sono la "classica" agammaglobulinemia di Bruton (X-linked), la SCID, la sindrome di Wiskott-Aldrich, la sindrome da iper IgM (con mutazioni del CD40 ligando), due forme di X-linked Lymphoproliferative Disease, la forma più comune di Malattia Cronica Granulomatosa.

Se i genitori di un bambino malato sono sani, ma ciascuno di essi possiede un gene alterato, allora ci troviamo di fronte a una forma autosomica recessiva: in pratica se il soggetto ha ereditato da un genitore un solo gene alterato, la malattia non si manifesta, ma se la trasmissione riguarda anche l'altro gene, allora il quadro clinico si manifesta. In questa situazione sono colpiti maschi e femmine, ma i loro genitori sono sani e solo portatori del difetto genetico. Esempi di forme autosomiche recessive sono alcune varianti di SCID e l'atassia teleangectasia. La terza variante genetica da considerare è una trasmissione autosomica dominante.

È una circostanza molto rara, ma ben nota. Se il figlio di una coppia riceve un gene mutato, per esempio dal padre, quando il gene nor-

male del figlio è associato a quello alterato, è quest'ultimo che prevale. Si definisce effetto negativo dominante. La situazione si verifica nella sindrome da iper IgE, nella così detta sindrome WHIM, nella sindrome di DiGeorge, e alcuni rari difetti riguardanti la via di interferone-gamma/ Interleuchina 12.

Per mettere ordine in questo complesso problema della classificazione nell'aprile del 2014 è stato pubblicato un importante report^[1,2] elaborato da un comitato di esperti dell'Unione Internazionale delle Società di Immunologia. È un pregevole lavoro "in progress" perché correla con precisione il difetto genetico, le cellule coinvolte, il danno immunitario identificato e le caratteristiche cliniche. Esso rappresenta anche un nuovo approccio alla classificazione standard mettendo in relazione, per ogni forma descritta e codificata, il pattern genetico e le relative implicazioni patologiche che coinvolgono la risposta immunitaria

Torniamo ora al problema che abbiamo lasciato in sospeso. Perché dobbiamo essere prudenti quando parliamo di IDP? Perché il modo di vedere queste malattie è cambiato nel tempo e induce a ri-considerare in qualche modo anche il concetto stesso di malattia infettiva. Questa è stata definita a lungo come una malattia determinata da agenti patogeni che entrano in contatto con il soggetto colpito o come una patologia che si trasmette da un individuo ad un altro per mezzo di contatto o altro veicolo (aria, acqua, liquidi organici) a causa della penetrazione di un agente patogeno dentro l'organismo. In buona sostanza l'attenzione era rivolta sull'agente causale e sulle modalità di trasmissione. Soltanto in tempi relativamente più recenti si fa riferimento, nella stessa definizione di malattia infettiva, alla *complessa interazione* tra sistema immunitario e agente patogeno.

Può sembrare una definizione ovvia, ma tale è diventata solo da quando abbiamo cominciato a conoscere le varie modalità con le quali il sistema immunitario interagisce con i microrganismi dell'ambiente (sia patogeni sia non patogeni). Gran parte di questo processo di aggiornamen-

to si basa su lavori originali di J.C. Casanova^[3] e sull'estesa mole delle pubblicazioni del suo gruppo. Oggi l'attenzione si concentra proprio sulle definizioni e su un nuovo approccio alla classificazione delle IDP, "costruita" essenzialmente sul ruolo del laboratorio e della diagnosi molecolare.

Quando ci si riferisce alle IDP in generale noi ci basiamo, in prima approssimazione, su una "lettura" estensiva della malattia: sappiamo che il soggetto colpito va incontro ad un certo tipo di infezioni, in qualche modo prevedibili. Per esempio al deficit delle immunoglobuline si associano infezioni di batteri, mentre se c'è un difetto della risposta cellulo-mediata sono in causa i virus e i funghi. Naturalmente la realtà biologica e clinica è più complicata, ma possiamo dire che quando si configura una malattia infettiva (anche nel soggetto immunocompetente) in quel momento, quando cioè il patogeno prevale sulle difese, anche se temporaneamente, la risposta è deficitaria o quanto meno insufficiente. Quale è stato allora il progresso nelle conoscenze?

Immunodeficienze non convenzionali

Distinguere tra individui sani che possono sviluppare gravi forme di infezioni e soggetti con deficit immunitario, alla luce dei progressi acquisiti sulle modalità della risposta immunitaria, non è cosa semplice. Possiamo dire che si va ampliando la conoscenza sull'identificazione di soggetti che, pur avendo alterazioni "minori" vanno incontro a patologie gravi. Così entriamo nel capitolo delle IDP *non convenzionali*.

In questo gruppo di IDP sono descritti difetti genetici che riguardano in generale la risposta immunitaria innata, con alterazioni funzionali a carico di recettori cellulari o delle vie di trasmissione dei segnali intracellulari. Nel corso dell'ultimo decennio in letteratura sono stati descritti vari tipi di patologia da difetto non convenzionale, per esempio:

- infezione da micobatteri [deficit asse IL-12/IL-23/IFN- γ /STAT1];
- gravi infezioni da piogeni [deficit di IRAK-4]

- encefalite da Herpes Simplex [deficit di UNC-93B, deficit di TLR 3].

Nel caso dell'encefalite da HSV è ben evidente il rapporto tra alterazione molecolare, danno biologico e conseguenze clinico-immunologiche. UNC-93B è una proteina transmembrana associata a diversi TLR. Tra questi anche il TLR 3. In sostanza permette la trasmissione del segnale all'interno della cellula. Se questa via si altera le cellule infettate da HSV non possono produrre IFN di tipo I (α e β) e del tipo III (γ). In questo modo si scatena una replicazione del virus senza controllo con le inevitabili conseguenze che ne derivano.

Un modello naturale dell'encefalite HSV è di particolare interesse. L'espressione di come oggi la genetica e il suo legame con la risposta immunitaria siano alla base di interpretazioni patogenetiche fondamentali è riportata in un lavoro pubblicato nel 2011 su J. Exp. Med. In questa ricerca gli autori analizzano il ruolo del deficit completo di TLR3 quale causa di encefalite da HSV, sottolineando come TLR3 sia comunque ridondante nel ruolo protettivo della risposta immunitaria.

Il case report riguarda, in particolare, una forma autosomica recessiva con deficit completo di TLR 3. Il soggetto colpito ha sviluppato una forma di encefalite da HSV-1 nell'infanzia, ma è rimasto normalmente resistente ad altre infezioni. Questo è dunque un concetto nuovo o comunque la dimostrazione che nel percorso della storia naturale di una malattia infettiva è oggi necessario risalire, quando possibile, al background genetico che ne caratterizza l'evoluzione e ne spiega l'andamento nel tempo.

Il sospetto diagnostico

Quando sospettare un deficit immunitario? Come, dove, perché? Sono interrogativi sempre necessari per tentare una risposta coerente e vantaggiosa per la persona malata o sospetta di esserlo. Partiamo dall'osservazione pratica: il medico pratico, il medico di famiglia, ma anche singoli specialisti in discipline non strettamente affini a quella immunologica possono incontrare soggetti con IDP.

Sappiamo che oltre il 50% delle forme diagnostiche riguardano l'immunità umorale (difetti quantitativi e qualitativi di anticorpi). Per le altre varianti è sufficiente avere a mente la distribuzione delle casistiche facilmente reperibili on line.

L'approccio generale alla diagnosi delle IDP e IDS si fonda su criteri sia clinici sia di laboratorio, che possono essere definiti in base a orientamenti selezionati per tipo di patologia. Uno degli schemi di riferimento può seguire i passaggi di seguito riportati:

- a) infezioni (frequenza e tipologia)
- b) varie malattie correlate ad alterazioni della risposta immunitaria
- c) malattie o fenomeni di natura autoimmunitaria
- d) allergie
- e) comparsa di neoplasie.

Un'anamnesi accurata sulla familiarità di deficit immunitari funge da buon riferimento. Inoltre, una domanda da porsi riguarda la figura del medico che per primo formula l'ipotesi diagnostica. Gran parte delle IDP rare o rarissime sono inquadrabili in ambiente pediatrico, dove viene seguito lo sviluppo del bambino dalla nascita. Tuttavia alcune manifestazioni sono tardive e pertanto la loro identificazione può avvenire anche durante una visita del medico di famiglia, in età adulta. D'altro canto, soprattutto dopo il primo decennio di vita, quando il sospetto di una IDP può mascherarsi con altra sintomatologia, è possibile che il piccolo paziente sia visto da specialisti che orientano la loro indagine, per la gran parte dei casi, su aspetti di loro stretta competenza.

Non sarà perciò raro che il primo a visitare un bambino con IDP sia l'otorinolaringoiatra (sinusiti, otiti recidivanti), o lo pneumologo (bronchiti, broncopolmoniti, ascessi polmonari), il gastroenterologo (fenomeni di malassorbimento, diarree recidivanti), talora il chirurgo (per esempio, per intervenire su ascessi polmonari) o, per esempio, il dermatologo.

Ogni medico ha il fondamentale compito di arrivare al sospetto di immunodeficienza. Prima

si arriva al corretto interrogativo diagnostico meglio è per la vita del paziente, *quoad valetudinem* in particolare. Infatti tra le conseguenze di una diagnosi tardiva si hanno come complicazioni danni anatomici e funzionali che, se irreversibili, possono condannare il malato ad una modesta qualità di vita (basti pensare al ruolo delle bronchiectasie). Il medico di famiglia può giovare di alcune analisi facilmente disponibili le quali, se adeguatamente interpretate, possono aiutarlo ad indirizzare il paziente presso l'immunologo clinico.

I segni e i sintomi che indicano l'instaurarsi di un'immunodeficienza sono anch'essi raggruppabili in base a quanto si osserva clinicamente (le infezioni tendono a *cronicizzare* o assumere un carattere *ricorrente*, gli agenti patogeni responsabili delle infezioni sono anche *opportunisti o rari*, la risposta al trattamento chemioantibiotico non è brillante e spesso, comunque, non assume carattere risolutivo). Inoltre vanno considerate nel loro insieme altre condizioni relative ad organi e apparati: manifestazioni cutanee, disturbi intestinali con diarrea e/o malnutrizione, insorgenza di allergie, comparsa di fenomeni autoimmuni, disordini della crasi ematica (non di rado insorgenza di anemie emolitiche, piastrinopenia, pancitopenie).

L'andamento cronico-recidivante delle malattie infettive, le conseguenze indirette del malassorbimento, altre anomalie anche di natura endocrina possono determinare un ritardo dello sviluppo pondero-staturale e psicofisico.

Nell'ambito delle immunodeficienze primitive l'approccio medico è facilitato da alcune condizioni cliniche che, correlando in gran parte con la natura del deficit immunitario stesso, possono indirizzare verso una corretta procedura di inquadramento diagnostico e terapia. Spesso la diagnosi non è facile e, indipendentemente dalla classificazione codificata al momento delle conoscenze acquisite, si deve sempre considerare il contesto generale per le indicazioni di laboratorio.

Per fare un esempio pratico: il sospetto e la relativa diagnosi di agammaglobulinemia con-

genita non sono concettualmente difficili, ma è soltanto la prima tappa di un iter che può essere completato in un ambito specialistico che preveda indagini di immunogenetica, biologia molecolare, biologia cellulare.

Dunque un iter realistico può essere sintetizzato come segue:

- comparsa dei *sintomi e valutazione dei segni* (medico di base o altro specialista non immunologo);
- sospetto e *prima formulazione diagnostica* (si ricordi che oltre il 50% dei difetti immunitari riguarda la produzione di anticorpi);
- attivazione della consulenza *specialistica*;
- *diagnosi differenziale* IDP / IDS (considerazione dell'età, dell'anamnesi, dell'acquisizione dei risultati relativi delle analisi di primo e/o secondo livello);
- gestione *terapeutica e counselling* familiare;
- ricerca della causa *genetica*;
- assistenza nel tempo del paziente con adozione di criteri di *profilassi* (uso di immunoglobuline per via endovenosa, antibiotici, fisiochinesiterapia);
- adozione di trattamenti radicali (per esempio *trapianto di midollo osseo*) in relazione alla diagnosi e alla disponibilità delle cellule trapiantabili;
- *supporto psicologico* al paziente (in genere è consigliabile l'adozione di un sistema assistenziale in day-hospital, in funzione non solo delle terapie sostitutive ma come monitoraggio nel tempo per diagnosticare precocemente le possibili malattie "attese" statisticamente come le neoplasie, fenomeni di malassorbimento, sindromi sistemiche o d'organo a carattere autoimmunitario).

Perché zebre e non cavalli



Il titolo di questo articolo può sembrare un po' bizzarro ma ha un preciso fondamento. Nel-

la presentazione di un volume della IDF (Immune Deficiency Foundation) il presidente e fondatore Marcia Boyle così si esprime:

Alcuni anni fa, l'immunologo di mio figlio mi disse che molti dottori, durante i loro studi medici, ricevono l'insegnamento secondo il quale "quando si sente il rumore degli zoccoli bisogna pensare ai cavalli, non alle zebre". Ma gli immunologi devono essere pronti a cercare le zebre, non i cavalli. Piuttosto che focalizzare l'attenzione sulle probabilità maggiori, al momento della diagnosi, devono invece concentrarsi su quelle inusuali. Presso IDF noi pensiamo che i pazienti con immunodeficienze congenite siano le zebre del mondo medico, e che un maggior numero di medici abbiano la necessità di pensare alle zebre e non ai cavalli. Le zebre in una mandria sembrano tutte eguali, ma la distribuzione delle loro strisce è differente in ciascuna, come lo sono le impronte digitali, e nessuna zebra è eguale all'altra. E nemmeno due membri della nostra comunità di pazienti sono tra loro simili.

Nella personale esperienza di chi scrive non pochi pazienti, soprattutto nell'ambito dell'Immunodeficienza Comune Variabile, hanno avuto diagnosi tardiva (anche di molti anni). Il ritardo è stato correlato non tanto a un difetto di assistenza valida: spesso si trattava di persone che ricevevano cure adeguate per le infezioni o altra patologia nota nell'ambito della disregolazione immunitaria; la mancata diagnosi (al momento giusto e nella giusta circostanza osservazionale) era correlata piuttosto alla non considerazione di dati semplici oggettivamente acquisiti, per esempio un protidogramma con la frazione gamma ridotta o ridottissima.

È evidente che nell'ambito della specializzazione propria ciascun medico tende a dare il meglio di sé, ma l'approccio *internistico*, una visione d'insieme basata su pochi elementi essenziali, e soprattutto sulla capacità di porsi la domanda giusta può consentire di vedere una zebra e di non confonderla con i cavalli. ■

NUOVE ACQUISIZIONE SULLA STRUTTURA DEL SISTEMA IMMUNITARIO.

La risposta immunitaria specifica.

È ben noto che la risposta immunitaria si basa su interazione tra diverse componenti. Il modello della risposta immunitaria si è andato gradualmente arricchendo nel corso degli studi che hanno descritto i caratteri morfologici e funzionali delle cellule variamente coinvolte nelle reazioni all'antigene. Il ruolo centrale nella risposta specifica è svolto dalla cellula Th (il linfocita T helper CD3+CD4+).

Essa stimola l'attivazione dei linfociti B per la produzione di anticorpi e la risposta delle cellule citotossiche (controllo delle infezioni virali, intracellulari in genere, e della crescita neoplastica). La specificità dell'incontro tra antigene (esposto su APC, Antigen Presenting Cell) e cellule dotate del recettore opportuno genera la produzione di linfociti memoria necessari a proteggere l'organismo nel corso del tempo.

La risposta dell'immunità innata.

Il sistema della risposta immunitaria adattativa si basa su un gran numero di recettori che sono in grado di interagire ciascuno con il proprio antigene specifico. Il rischio di quest'ampia diversità consiste nel possibile instaurarsi di una reazione autoimmunitaria lesiva per l'organismo di appartenenza.

Inoltre, dal momento iniziale dell'infezione all'intervento delle popolazioni linfocitarie, trascorre un lasso di tempo durante il quale i patogeni sono in grado di causare danno ai tessuti invasivi. Sebbene il repertorio recettoriale della risposta innata sia relativamente modesto rispetto a quello espresso da TCR (T Cell Receptor) e BCR (B Cell Receptor), tuttavia svolge un ruolo di grande efficacia biologica. Lo schema dell'interazione tra risposta innata e adattativa è concettualmente ben acquisito, ma molte novità hanno arricchito lo

scenario nel corso degli ultimi venti anni. In particolare l'attenzione degli immunologi si è rivolta al ruolo svolto dai Toll-Like Receptor (TLR). Per comprenderne il significato dobbiamo considerare la presenza, su vari patogeni, dei così detti PAMPs.

I PAMP (**Pathogen Associated Molecular Patterns**, o, in lingua italiana **profili molecolari associati ai patogeni**) sono molecole o frammenti di molecole caratteristici di alcuni microrganismi patogeni. Queste molecole o frammenti di esse non vengono espressi dalle cellule del nostro organismo e quindi rappresentano un bersaglio non-self per l'immunità innata. I PAMP riconosciuti dalla risposta innata sono in numero limitato.

Questo "limite" dipende dal fatto che i **Pattern Recognition Receptors** (PRR) hanno una modesta variabilità e non sono come i recettori linfocitari che possono esprimere milioni di specificità. Nel gruppo dei PRR si trovano i Toll-like receptor. I **Toll-Like Receptors** (TLR, in italiano **Recettori di tipo Toll**) costituiscono una famiglia di recettori espressi da molti tipi cellulari. I TLR si trovano in diversi distretti della struttura cellulare.

Dei 10 TLR noti, 5 si trovano sulla membrana cellulare dislocati per riconoscere i profili molecolari di agenti patogeni presenti nell'ambiente extracellulare (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6). Il gruppo degli altri 4 (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9) è dislocato sulle membrane intracellulari, come il reticolo endoplasmatico e gli endosomi. Il 10 non è ben conosciuto.

Un TLR 11 si trova sui topi. Un punto importante da conoscere riguarda il rapporto tra recettore, ligando, sede del ligando e la presenza del secondo messaggero intracellulare.

VEDIAMO UNA TABELLA RIASSUNTIVA SEMPLIFICATA.

TLR	SEDE DEL LIGANDO	SECONDO MESSAGGERO INTRACELLULARE
1	BATTERI	MYD88/MAL
2	BATTERI / FUNGHI	MYD88/MAL
3	VIRUS [dsRNA]	TRIF
4	BATTERI / CELL. OSPITE	MYD88/MAL-TRIF-TRAM
5	BATTERI	MYD88
6	MYCOPLASMA	MYD88/MAL
7	VIRUS - Mol. SINTESI	MYD88
8	BATTERI / VIRUS	MYD88
9	BATTERI	MYD88

La caratterizzazione dei TLR è stato il passo operativo che ha dimostrato come la risposta immunitaria innata sia essenziale per innescare la risposta adattativa e come il sistema immunitario innato sia in grado di svolgere un ruolo critico in molte malattie. Se i TLR vanno incontro

a mutazioni che ne alterano la capacità funzionale si può manifestare una maggiore suscettibilità per alcune infezioni o queste possono essere molto più gravi. Per esempio, mutazioni a carico del TLR 4 possono favorire infezioni meningococche gravissime.

LE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE NON CONVENZIONALI

Fino alla metà degli anni Novanta del XX secolo l'attenzione degli immunologi si è concentrata su vari aspetti della risposta immunitaria, in particolare sulle citochine e sullo studio di "nuove" sottopopolazioni linfocitarie.

Ma in questo periodo, come già precedentemente accennato, è accaduto qualcosa di nuovo, con grandi benefici per la ricerca medica e, in parte, anche per alcuni particolari malati. In buona sostanza il concetto per cui si riteneva valida l'affermazione che ad un gene si associavano numerose infezioni, paradigma in grado di comprendere molte IDP, è stato sottoposto a una "forte" revisione critica. Questo passaggio si è reso possibile quando sono stati identificati alcuni deficit della risposta immunitaria con uno spettro molto limitato di suscettibilità per determinati patogeni, sostanzialmente limitato ad un unico o a pochissimi agenti patogeni.

Queste IDP definite, appunto, "non convenzionali" si manifestano nel corso della vita anche in età adulta, con poche e talora una sola infezione, con andamento grave. Sono storicamente noti la sindrome linfoproliferativa X-linked, nella quale si sviluppano gravi complicazioni in corso di infezione da virus EBV (mononucleosi fulminante) e una dermatosi da papillomavirus conosciuta come epidermodisplasia verruciforme, ma gli studi del gruppo di J.L. Casanova hanno apportato un contributo rivoluzionario sotto diversi punti di vista. La sindrome da suscettibilità mendeliana a micobatteri si può considerare formalmente un po' la prima forma di IDP non convenzionale.

In sostanza essa si caratterizza per la predisposizione a sviluppare infezioni da micobatteri che di solito sono poco aggressivi (micobatteri atipici, BCG).

Meno frequentemente sono interessati il *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* o *Listeria* (batteri intracellulari). I pazienti con questa sindrome non mostrano invece una suscettibilità per patogeni comuni extracellulari. Il circuito alterato, in queste forme è IFN/IL12-IL23. Un'altra patologia di questo tipo si esprime con una marcata predisposizione ad ammalarsi per infezione da *Streptococcus pneumoniae* e, meno frequentemente, da *Stafilococcus aureus*.

Dopo tali osservazioni un ulteriore contributo, sempre dal gruppo di Casanova, si è avuto identificando una mutazione trasmessa con eredità AR nel gene UNC-93B. Questa circostanza si associa alla comparsa di encefalite grave causata dal virus dell'Herpes simplex. Soffermandoci su questo aspetto emerge una prima riflessione.

A molti di noi, nel corso della vita, è probabilmente capitato di manifestare le classiche bollicine dell' Herpes labialis. Nella maggior parte dei casi, tranne qualche rara eccezione, si tratta di manifestazioni un po' fastidiose e nulla di più. La guarigione è spontanea e può essere facilitata da una crema antivirale applicata sulle bollicine.

Ma in alcuni "sfortunati" individui, proprio per questa unilaterale caratteristica genetica, il quadro clinico assume un andamento gravissimo e compare una forma di encefalite virale.

Queste importanti scoperte scientifiche dimostrano che soggetti apparentemente sani, in prima approssimazione del tutto immunocompetenti, possono invece avere un vero tallone d'Achille e manifestare un vulnus che li rende suscettibili a un solo patogeno.

COME E QUANDO SI DEVE SOSPETTARE (E RICONOSCERE) TEMPESTIVAMENTE LA PRESENZA DI UN'IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA?

ECCO I 10 CAMPANELLI D'ALLARME PIÙ FREQUENTI:

- 1 OTTO O PIÙ INFEZIONI NEL CORSO DI UN ANNO.**
- 2 DUE O PIÙ GRAVI INFEZIONI SINUSALI NEL CORSO DI UN ANNO.**
- 3 DUE O PIÙ MESI DI CURE ANTIBIOTICHE EFFETTUATE CON SCARSO EFFETTO.**
- 4 DUE O PIÙ POLMONITI NEL CORSO DI UN ANNO.**
- 5 IL BAMBINO NON AUMENTA DI PESO O NON CRESCE CORRETTAMENTE.**
- 6 ASCCESSI RICORRENTI NEL DERMA O NEGLI ORGANI.**
- 7 AFTE PERSISTENTI NELLA BOCCA O IN ALTRE PARTI DEL CORPO DOPO IL PRIMO ANNO DI ETÀ.**
- 8 NECESSITÀ DI RICEVERE GLI ANTIBIOTICI PER VIA ENDOVENOSA PER ELIMINARE LE INFEZIONI.**
- 9 DUE O PIÙ INFEZIONI PROFONDE COME: MENINGITE, OSTEOMIELITE, CELLULITE (INFEZIONE DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO), SEPSI.**
- 10 PRESENZA NELLA STESSA FAMIGLIA DI CASI DI IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA.**

Bibliografia

- 1] Immune Deficiency Foundation Patient and Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases 5th Edition ID Foundation Towson, MD 2014.
- 2] Al-Herz W. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency *Frontiers in Immunology* 2014; 5: 1 - 32
- 3] Arkwright P.D., Gennery A.R. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century *Ann NY Sci* 2011; 1238: 7 - 14
- 4] Cooper DM, Herrin B How did our complex immune system evolve *Nature Reviews-Immunology* 2010; 10: 1 - 2

Il prof. Giuseppe Luzi, prof. associato di Medicina Interna, svolge attività di consulenza in qualità di medico internista e di specialista in Immunologia Clinica.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

LA SINDROME METABOLICA: UN KILLER DOLCE, SILENZIOSO... E UN PO' GRASSO.

Fabio Piergiovanni



Sebbene già nel 1947 il medico francese Jean Vague avesse descritto una significativa associazione fra obesità distrettuale della parte superiore del corpo e la comparsa di diabete e malattie vascolari, è nel 1989 che il medico statunitense Norman Kaplan identifica “*The Deadly Quartet*” -il quartetto mortale- costituito da obesità “centrale”, intolleranza al glucosio (prediabete), ipertensione arteriosa e ipertrigliceridemia.

Da allora gli studi epidemiologici e le pubblicazioni su questa particolare e diffusissima entità morbosa si sono moltiplicati, così come, purtroppo, si sono moltiplicati i pazienti affetti da questa sindrome.

Tuttavia spesso questo quadro clinico viene sottovalutato sia dai pazienti, sia dai medici, con la tendenza a considerare l'obesità un derivato inevitabile della società del benessere e dell'eccesso di buon cibo a disposizione.

È pertanto opportuno rivedere i criteri diagno-

stici attuali e le caratteristiche cliniche di questo quadro morboso.

Poiché si tratta di una sindrome (in realtà di una plurisindrome) gli studiosi sono stati spesso in disaccordo circa le caratteristiche clinico-laboratoristiche che definiscono la diagnosi. Pertanto nel 2005 la IDF (*International Diabetes Federation*) ha riesaminato i criteri diagnostici e ha indicato i seguenti requisiti:

- circonferenza vita oltre 94 cm nei maschi e oltre 80 cm nelle femmine, associata ad almeno altri 2 fattori:
- glicemia a digiuno oltre 100 mg/dl (= IFG Impaired Fasting Glucose);
- ipertensione arteriosa (valori oltre 130/85 mm Hg o terapia in atto con farmaci ipotensivi);
- ipertrigliceridemia con valori sopra i 150 mg/dl.

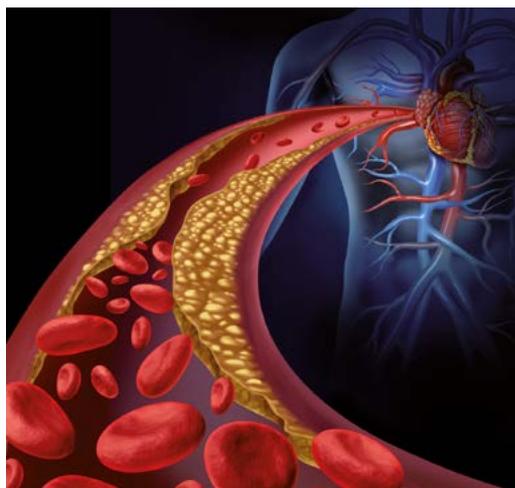
Non sono mancate critiche alla definizione dei suddetti criteri, in particolare perché alcuni

esperti ritengono troppo rigidi i valori-soglia stabiliti, tuttavia queste indicazioni rappresentano un importante punto di partenza per lo studio e il trattamento della sindrome metabolica.

IMPORTANZA CLINICA

La sindrome metabolica è correlata a una elevata incidenza di patologia cardiovascolare: il rischio cardiovascolare nella sindrome metabolica è superiore alla somma dei singoli fattori (*multiplicative risk*) e pertanto tanto più imperativa e impegnativa è la necessità di correggere i singoli fattori di rischio, al fine di disinnescare questa autentica “bomba a orologeria cardiovascolare” che, appunto, le è valso il titolo di “quartetto mortale”.

In uno studio prospettico condotto su 4.483 soggetti finlandesi di età compresa fra 35 e 70 anni, è stata stimata la relazione fra sindrome metabolica e morbilità-mortalità cardiovascolare a 7 anni. È emerso che i soggetti con sindrome metabolica, rispetto ai soggetti non affetti, presentano un rischio 3 volte superiore di sviluppare una cardiopatia ischemica, 2,6 volte superiore di avere un infarto del miocardio e 2,2 volte superiore di avere un ictus cerebrale.



Infine, questo studio ha dimostrato che nei soggetti con sindrome metabolica anche la mortalità cardiovascolare è significativamente aumentata rispetto ai soggetti sani.

Al fine di ben comprendere la variegata pre-

sentazione clinica di questa patologia e conseguentemente la complessa terapia da instaurare, è necessario esaminare i singoli componenti della sindrome.

OBESITÀ CENTRALE O VISCERALE

È anche indicata come obesità “androide” (contrapposta a una “ginoide”) o anche obesità “a mela” (contrapposta a una “a pera”). È un accumulo di adipe nella regione addominale prevalentemente di tipo periviscerale e omentale. Questo tipo di grasso corporeo è differente dal restante grasso sottocutaneo e ha caratteristiche metaboliche che gli hanno valso il nome di “*organo adiposo*”, in quanto ha una produzione di ormoni (Leptina, Tumor Necrosis Factor-alfa, Interleuchina-6, Adiponectina, Adipocitochine) e presenta una maggior quantità di acidi grassi liberi (FFA Free Fatty Acids). La conseguente maggior quantità di acidi grassi in circolo determina nel fegato un utilizzo energetico di questi ultimi (a scapito del glucosio) per il noto meccanismo di “competizione del substrato”. Il risultato finale è un aumento dei livelli ematici di glucosio e una eccessiva captazione di acidi grassi da parte del fegato, con una iniziale steatosi e una maggiore sintesi epatica di LDL-colesterolo per la maggiore disponibilità di precursori.

INTOLLERANZA AI GLUCIDI

Come già riportato, la glicemia è superiore al valore soglia della normalità (100 mg/dl), ma generalmente inferiore al valore diagnostico per diabete mellito (125 mg/dl) configurando il quadro della IFG (Impaired Fasting Glucose=Alterata Glicemia a Digiuno). La iperglicemia si accompagna costantemente a *insulinoresistenza* e conseguente iperinsulinismo (si vedrà più avanti che proprio la insulinoresistenza e la iperinsulinemia sono la base patogenetica della sindrome).

Questa situazione è anche indicata come “*prediabete*” e rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare: si calcola che in questi soggetti il rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica è triplicato rispetto alla popolazione generale di pari età.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

I valori di pressione arteriosa sono superiori a 130/85, ma molto spesso questi pazienti sono già in trattamento con farmaci ipotensivi. L'ipertensione arteriosa (non adeguatamente trattata) rappresenta un importante fattore di stress per il sistema cardiovascolare: essa accelera la velocità di progressione della malattia aterosclerotica e può determinare danni in tutti i più importanti distretti vascolari, dal cuore al cervello, dai reni agli arti inferiori. Anche l'ipertensione arteriosa è correlata allo stato di ipersulinismo: è infatti noto che l'eccesso di insulina provoca ritenzione di sodio da parte del rene e una maggiore risposta di vasocostrizione sotto lo stimolo di angiotensina II e aldosterone.

IPERTRIGLICERIDEMIA

Il livello ematico di trigliceridi è superiore a 150 mg/dl, con valori che non di rado superano i 300 mg/dl. Gli alti livelli di trigliceridi nel sangue sono l'esito del circolo vizioso iperalimentazione-obesità-eccessiva dismissione di acidi grassi dagli adipociti-ridotta utilizzazione del glucosio circolante-iperinsulinismo.

Quindi, anche per l'ipertrigliceridemia è l'iperalimentazione a giocare un ruolo patogenetico fondamentale.

Altre condizioni spesso associate alla sindrome metabolica (ma la cui presenza non è ritenuta necessaria per formulare la diagnosi) sono di seguito riportate.

IPERURICEMIA

Rappresenta un corollario tanto presente in questi pazienti che in alcune classificazioni della sindrome degli anni passati era considerata una componente necessaria ai fini della diagnosi. Si considera ormai da trattare un valore di uricemia superiore a 6 mg/dl, poiché la iperuricemia è un fattore di rischio per nefropatia uratica e per calcoli uratici che a loro volta possono complicare l'ipertensione arteriosa e determinare l'instaurarsi di un processo potenzialmente pericoloso per la possibilità di condurre a una insufficienza renale.

IPERCOLESTEROLEMIA

Spesso associata alla ipertrigliceridemia e accompagnata da un basso valore di colesterolo HDL, rappresenta un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare.

A causa dell'eccesso di trigliceridi in circolo si determina una variazione della composizione delle LDL che risultano essere più piccole e dense del normale, proprio per l'eccessiva presenza nella loro composizione di trigliceridi, risultando in definitiva più aterogene. Sono infatti le LDL piccole e dense, associate a elevate concentrazioni di apoB e all'iperinsulinismo, che nello studio "Quebec Cardiovascular Study" risultavano aumentare il rischio di malattia ischemica coronarica di ben 18 volte rispetto ai controlli sani.

PATOGENESI DELLA SINDROME METABOLICA

Il *primum movens* della sindrome è senza alcun dubbio l'obesità e marcatamente l'obesità viscerale. Tutti gli studi sull'argomento negli ultimi 25 anni hanno ben documentato lo stretto rapporto obesità-insulinoresistenza-iperinsulinemia e come l'alto livello di insulina circolante sia la causa delle altre alterazioni metaboliche. In particolare - come già evidenziato - il grasso viscerale è un grasso metabolicamente più attivo rispetto a quello dei glutei e delle gambe e che rilascia in circolo molti più acidi grassi liberi (FFA) con conseguente ridotta capacità da parte del fegato di estrazione dell'insulinica ematica.

Inoltre è noto che gli adipociti sono molto ricchi sulla loro superficie cellulare di recettori per l'insulina; il risultato combinato di questi eventi è una insulinoresistenza alla quale il pancreas reagisce con una maggiore produzione di insulina. La iperinsulinemia oltre a determinare ipertensione arteriosa con il già ricordato effetto sul rene, determina una elevata dismissione di acidi grassi dal tessuto adiposo verso il torrente circolatorio con conseguente ipertrigliceridemia.

INCIDENZA E PREVALENZA

La sindrome ha una diversa incidenza nel mondo: in USA la prevalenza sulla popolazione

con età superiore a 20 anni è del 27%, in Cina la prevalenza è del 13,7%. Risulta evidente la forte correlazione fra percentuale di sovrappeso e obesità in una popolazione e incidenza di questa patologia.

In Italia la prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione di età 35-74 anni è del 23% (dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare). La prevalenza aumenta da Nord (20%) a Sud (28%). Nei diabetici di tipo 2 la prevalenza raggiunge il 90%.

TERAPIA

La terapia principale è il dimagrimento. Un regime dietetico moderatamente ipocalorico e ipolipidico associato a una regolare attività fisica può disinnescare il meccanismo patologico di moltiplicazione del rischio cardiovascolare. Troppo spesso il tentativo di dimagrimento viene lasciato alla libera iniziativa del paziente con semplicistici consigli dietetici: il risultato inevitabile è un insuccesso nel breve termine di tempo e un senso di frustrazione a ogni nuovo tentativo di riduzione del peso, con reiterati fallimenti. Il trattamento dietetico deve essere condotto e attentamente seguito da specialisti dietologi. L'obiettivo è quello di raggiungere un rapporto peso-altezza (BMI Body Mass Index = PESO diviso ALTEZZA AL QUADRATO) pari o inferiore a 25. Il paziente deve essere edotto che la perdita di peso deve essere lenta e costante.

È inoltre necessaria una attenta e puntuale terapia farmacologica il cui scopo è quello di normalizzare tutti i parametri alterati: pressione arteriosa, livello di colesterolo e trigliceridi, glicemia e ove necessario uricemia. Si tratta spesso di dover assumere quotidianamente numerosi farmaci, ma il paziente deve essere consapevole della importanza di queste terapie e del rischio che corre

se i parametri alterati non tornano alla normalità.

PREVENZIONE

La prevenzione della sindrome è la prevenzione del sovrappeso e della obesità. Uno stile di vita corretto, con un giusto equilibrio fra calorie introdotte con il cibo e calorie consumate con l'attività fisica quotidiana, dovrebbe essere il primo obiettivo di insegnamento di genitori, educatori e operatori sanitari nei confronti dei giovani; soltanto la consapevolezza della pericolosità insita nel sovrappeso, che rappresenta la porta di ingresso di numerose patologie metaboliche, può portare a comportamenti e stili di vita corretti.

Ricordando che il fisiologico atteggiamento del nostro organismo è quello di accumulare calorie sotto forma di grasso nel tessuto adiposo e che il dimagrimento è sempre un evento difficile, occorre prestare la massima attenzione al primo insorgere di aumento della circonferenza della vita e comunque mantenere sempre sotto controllo il proprio peso.

Un grande aiuto alla prevenzione può venire da una regolare attività fisica di tipo aerobico: camminare di buon passo almeno 40 minuti al giorno non solo è un ottimo modo per prevenire l'incremento del peso, ma è altresì documentato che un regolare esercizio quotidiano, di tipo aerobico, migliora notevolmente la sensibilità all'insulina; così come, al contrario, la sedentarietà comporta un aumento della insulinoresistenza.

In definitiva ciò che è richiesto per prevenire questa sindrome è uno stile di vita sano: una alimentazione equilibrata, un efficiente controllo del peso corporeo (associato alla misurazione della circonferenza addominale), una semplice ma regolare attività fisica sono gli indispensabili fattori che possono sconfiggere il "quartetto mortale". ■

Il dott. Fabio Piergiovanni, medico chirurgo è responsabile del Servizio di Diabetologia della Bios SpA (Bios Diagnostica).

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

MA UNA TV PIENA DI CHEF, CI AIUTA SUL SERIO A MANGIARE MEGLIO?

Giorgio Pitzalis



Siamo ossessionati dal cibo? Decine di trasmissioni tv, libri, blog e film dedicati alla gastronomia direbbero di sì. Ma, forse abbiamo semplicemente scoperto che il fai-da-te in cucina fa risparmiare, divertire e può anche migliorare il rapporto con la nostra salute. L'importante è sapere cosa e quanto mangiare per una corretta alimentazione.

La cucina è il centro della casa intesa come focolare domestico, è legata alla famiglia e agli affetti, è il luogo in cui si preparano i cibi, in cui ci si ritrova per mangiare e simbolicamente si rielaborano le esperienze. Un tempo la cucina era il "regno" della donna, identificata nel suo ruolo di madre nutrice, dedita completamente al nucleo familiare (figli, genitori, marito). Ma ora tutto è cambiato. E allora? *Dove sta andando la cucina italiana?* La nostra società sta vivendo in questi anni profonde evoluzioni comportamentali. I ritmi della nostra esistenza stanno rapidamente modificandosi, con cadenze di accelerazione mai tanto radicali e violente. Vanno mutando regole e consuetudini secolari, con impressionanti riflessi anche sui contenuti, sui modi di vivere il cibo, sul mangiare, perfino sui gesti e sul lessico alimentare.

Diverse indagini di mercato mostrano come si

riduce sempre di più il tempo passato davanti ai fornelli. 1/3 degli italiani intervistati dichiara che il tempo dedicato alla cucina non supera le 5 ore settimanali, cioè meno di 40 minuti al giorno, 1/3 vi riserva fra le 6 e le 10 ore, il 16% precisa di non cucinare mai. È da sottolineare che, ormai, quasi la metà dei residenti nei grandi centri urbani pranzano fuori casa (mense, bar, ufficio, ecc.).

Questo stato di cose si ripercuote evidentemente sulla tipologia dei piatti approntati, sulle pratiche di preparazione consolidate da tempo, sull'impiego delle materie prime, sui momenti di consumo, sulla scelta e rappresentatività delle ricette, sulle differenziazioni dei sapori sempre più omologati, impoverendo in tal modo il tradizionale "tessuto" culinario delle regioni italiane.

Finiamo così per allontanarci da piatti che hanno da sempre contraddistinto la buona e "onesta" cucina locale e familiare. Rischiano di scomparire alcuni piatti-simbolo, quelli che risultano laboriosi, che richiedono lunghe e lente cotture o sono legati a ingredienti di difficile reperibilità. Si rischia di disperdere in tal modo un patrimonio della nostra cultura e della nostra civiltà, se è vero che la tavola fa parte delle radici, e quindi dell'identità di una società e dei suoi valori. Diceva l'antropologo francese Lévi-Strauss che "La cucina di una

società è il linguaggio nel quale essa traduce (nei suoi piatti) inconsciamente la propria struttura". D'altra parte, la crisi della "vera" cucina crea, per nostra fortuna, i suoi anticorpi. Non è un caso che, mai come oggi, la cucina sia tornata di moda. Se ne parla, se ne dibatte, la si propone sui media, nei salotti, nella politica, nella ristorazione, nei social. Oltre la metà degli italiani guarda programmi televisivi sulla cucina almeno una volta la settimana e il 14% lo fa "tutti i giorni. Il 28% legge riviste di enogastronomia e il 34% acquista libri sull'argomento. Non solo: il 57% degli intervistati affermano di partecipare a eventi, sagre, feste dove vengono presentati prodotti tipici alimentari.

Nell'indicato contesto di cambiamento, dove la tavola sembra perdere molto delle sue valenze, torna prepotente il piacere, l'attesa, il "sogno" di avvicinarsi appena è possibile ai sapori, al gusto, ai prodotti della buona tavola e in particolare di non distaccarsi troppo dalla cucina della tradizione e della memoria. Oggi la pratica e la cultura culinaria "trasmigra sempre più dai fornelli di casa alla cucina del ristorante". Ecco dunque che la ristorazione acquisisce un ruolo determinante nel dare riscontro alle attese del consumatore in direzione della salvaguardia del nostro patrimonio gastronomico. Il ruolo del cuoco, sotto questo profilo, si carica di contenuti e di responsabilità, un credibile mentore, un depositario della tradizione culinaria. Diventa un personaggio di richiamo e la sua "esperienza" si espande attraverso i media, diventa voce autorevole, fa scuola. Ragione in più perché chi si trova impegnato nel mestiere di cuoco si formi alla cultura del territorio, alla coscienziosa preparazione delle ricette, al piacere di "donare". *"La buona cucina è un fatto morale"*, affermava lo scrittore polacco Joseph Conrad nella prefazione al libro di ricette pubblicato nel 1923 da sua moglie Jessie George. Anche nel nostro tempo, vorticoso e distratto, è rimasta la consuetudine, fra i componenti di una famiglia, di riunirsi intorno alla tavola. E il modo in cui avviene è caratteristico di quella famiglia. Non solo, anche i gruppi sociali e di lavoro sono consapevoli che la tavola può essere un momento importante di socializzazione. Pensiamo poi ai bambini; capita che all'ora di pranzo siano soli per problemi di lavoro e/o di orari differenti da quelli dei propri genitori, e per questo mangiano un panino, davan-

ti alla TV, o ai ragazzi che velocemente consumano cibo spazzatura in qualche fast-food.

Alimentarsi è comunque un processo elementare e complesso al tempo stesso e l'alimentazione non è solo soddisfazione dei bisogni primari di nutrizione, ma anche ricerca e soddisfazione del piacere, dal momento che il cibo è veicolo di relazioni primarie. E il nostro primo oggetto di amore è la mamma, attraverso l'allattamento al seno, relazione che si carica di emozioni e conflitti. Un'alimentazione regolare o irregolare è un segnale di relazioni orientate fra l'agio di un rapporto sereno e il disagio di un conflitto; tutto ciò comincia molto precocemente, all'epoca dell'allattamento, e procede per tutta la nostra esistenza e diviene fondamentale nel periodo della crescita. I programmi televisivi di ricette impazzano sui canali televisivi non solo in Italia, tanto che si ha quasi la sensazione di essere arrivati a una vera saturazione. Ma fino a che punto questi programmi sono anche veicoli di corrette informazioni nutrizionali? La domanda non è oziosa, dal momento che diversi studi hanno dimostrato che i cuochi in televisione influenzano il comportamento alimentare di una parte della popolazione e hanno quindi un ruolo nelle scelte e nella dieta delle persone. Per capire quanto i piatti preparati in TV siano aderenti alle linee guida degli esperti e, soprattutto, a quelle dell'*Organizzazione Mondiale della Sanità* e della *UK Food Standards Agency (FSA)*, un gruppo di ricercatori della *NHS Tees and Newcastle University* ha analizzato il contenuto calorico e la composizione di 100 ricette, proposte da cinque famosissimi cuochi televisivi, molto popolari in Gran Bretagna. Oltre a ciò il gruppo ha esaminato 100 confezioni di cibi pronti venduti dalle tre principali catene di supermercati inglesi, riscontrando un risultato abbastanza desolante, come scrive il *British Medical Journal*.

In generale, i pasti preconfezionati venduti nei supermercati battono in qualità quelli dei cuochi, e in ogni caso permettono di capire cosa si sta per mangiare attraverso la lettura delle etichette nutrizionali. Considerando i dettami dell'OMS, il 18% dei cibi pronti rispetta i quantitativi consigliati di carboidrati, contro il 6% di quelli proposti in televisione; lo stesso vale per gli zuccheri semplici, dove le percentuali sono simili (rispettivamente 83 e 81%), mentre per quanto riguarda le fibre

la grande distribuzione batte la TV 56% a 14%. Le ricette del piccolo schermo vincono solo per quanto riguarda il contenuto di sale, che nel 36% dei casi rispettano le indicazioni, contro il 4% degli alimenti precucinati (il dato potrebbe essere falsato perché non è stata quantificata la concentrazione di sale nei condimenti).

L'ultimo aspetto da considerare riguarda le calorie: le preparazioni televisive hanno un quantitativo più che doppio (604 kcal rispetto alle 293 dei pasti precucinati), più proteine (37,5 g contro i 27,9 g in media a porzione), più grassi in generale (27,1 g contro 17,2 g); più grassi saturi (9,2 contro 6,8) e meno fibre (3,3 grammi contro i 6,5 dei pasti pronti). Nessuna delle due categorie, comunque, appare soddisfacente. *È ovvio che è comunque consigliabile sapere quanto e cosa mangiare, scegliendo metodi di cottura non elaborati e scelti tra alimenti di stagione.* Insomma, attorno al cibo è esplosa una quantità di attenzioni che non hanno precedenti come fenomeno di massa. Oggi, la maggiore accessibilità del cibo e l'allargamento sociale della possibilità di scegliere, fa sì che di cibo parlino tutti. Con molti equivoci, con molti fraintendimenti.

Un processo di democratizzazione ha allargato il pubblico potenziale. Per dare corpo al significato della parola "democratizzazione" bisogna considerare non solo la TV, ma anche i centinaia di siti web e blog di cucina, nei quali migliaia di persone scrivono ogni giorno ricette, recensioni, sperimentazioni culinarie. Circa 500.000 italiani hanno dichiarato di partecipare regolarmente a community sul web centrate sul cibo. Poi ci sono i libri di cucina che spesso sono tra i titoli più venduti e per parecchie settimane. E i consumi? Seguono la tendenza. Secondo la Coldiretti, a fronte di un taglio della spesa per 1,1 miliardi di euro dei prodotti confezionati, si registra un boom negli acquisti degli ingredienti base come farina, uova, zucchero e burro come mai registrato dal dopoguerra: l'aumento è dell'8% per la farina, del 6% per le uova e del 4% per il burro, contro un calo dell'1,5% degli alimentari registrato nella grande

distribuzione. Il ricorso al fai da te è certamente il frutto dell'esigenza di risparmiare per la riduzione del potere di acquisto ma anche della ricerca di una migliore qualità dell'alimentazione. Preparare in casa il pane, la pasta, le conserve, lo yogurt o le confetture e i dolci, oltre a risparmiare garantisce la qualità degli ingredienti utilizzati. Secondo un'indagine Coldiretti/Swg un italiano su tre prepara più spesso rispetto al passato la pizza in casa, il 19% più frequentemente fa addirittura il pane, il 18% marmellate, sottoli o sottaceti, il 13% la pasta e l'11% i dolci.

Insomma, l'italiano medio s'è rimesso ai fornelli, vuoi per la crisi, vuoi per una ritrovata passione per il fai-da-te. E allora si cercano informazioni in rete, ci si scambia la ricetta migliore per la frolla e si recuperano le ricette della tradizione. Si scopre che non c'è niente come impastare, per scaricare le tensioni e rassodare i bicipiti. E il video cavalca la tendenza. Se fino agli anni '90 il cibo era bandito dagli schermi televisivi, attualmente si assiste a una TV "bulimica", con reti monotematiche, cuochi e cibo a qualsiasi ora... Perché accade? È semplice, perché non capiamo più niente di cibo, perché siamo incapaci di cucinare, e così siamo passati dal nulla al troppo senza occuparci della qualità di ciò che ci viene trasmesso. *Il cibo è una delle cose più importanti della nostra vita, la nostra stessa identità, eppure quello che passa dalla TV il più delle volte non ci dice nulla, su questo, oppure ci comunica addirittura valori sbagliati, sia per quanto riguarda la nostra salute sia per le conseguenze - a livello ambientale, politico ed economico - provocate da ciò che consumiamo.* Cerchiamo, ad esempio, di parlare di stagionalità dei prodotti, invece di vedere, in certi talent show, piatti buttati in terra, se non piacciono al giudice. Il cibo non si può buttare, e farlo in TV è terribilmente diseducativo.

Il grande problema è che per molte persone, anche adolescenti, la TV è l'unica fonte di informazione, e questo, unito a tanti altri comportamenti esagerati, non può portare lontano. ■

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

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

UN GRADITO CONVEGNO BIOS: L'ALIMENTAZIONE CONSAPEVOLE ABITA QUI.

Giorgio Pitzalis

INFORMAZIONI GENERALI

Segreteria Organizzativa

- BIOS SpA
- Sig.ra Daniela Castrovillari
- e-mail: danielacastrovillari@gruppiobios.net
- Tel. 06 80964323 - Fax: 06 8078308

Sede del corso

- Grand Hotel Ritz - Sala Empire
- Via Domenico Chelini, 41 - 00197 Roma

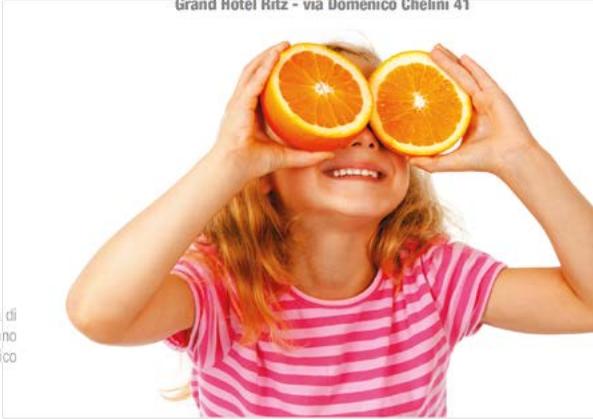
L'iscrizione al Corso è GRATUITA e comprende:

- Ammissione alle Sessioni Scientifiche
- Attestato di partecipazione
- Coffee Break

Perché la capienza della sala è **limitata a 60 persone**, si prega di prenotarsi tramite la scheda di iscrizione allegata. Le iscrizioni verranno confermate dalla Segreteria Organizzativa secondo l'ordine cronologico di arrivo delle richieste.

a cura Team Specialistico di Alimentazione Consapevole - Bios SpA

Roma 16 maggio 2015
Grand Hotel Ritz - via Domenico Chelini 41



EVENTO ACCREDITATO **ECM**

ACCREDITAMENTO

- L'evento è rivolto a **Medici Chirurghi**
- I Crediti Formativi per la formazione sono **4**

“Ho l'impressione che il letto sia più stretto. Mamma senti, come faccio a guarire?” (bambino in visita).

Il 16 maggio 2015 si è tenuto a Roma, presso il Grand Hotel Ritz, il Convegno scientifico *“Alimentazione: educiamo la famiglia?”*, organizzato dalla Bios S.p.A. Sono intervenuti numerosi pediatri e medici sensibili al problema sovrappeso-obesità in età evolutiva. L'iniziativa ha riscosso notevole successo ed ha consentito di affrontare le numerose problematiche dell'alimentazione in famiglia da diversi punti di vista.

Ricordo che un paziente obeso ha un impatto sulle casse del sistema sanitario nazionale maggiore (fino al 51%), rispetto a un soggetto

normopeso. E in Italia, dove la percentuale di obesi supera il 20% della popolazione, i chili in eccesso hanno un costo sanitario di 2,5 miliardi di euro/anno. In assenza di una chiara azione dei policy maker, il fenomeno è destinato a crescere, rischiando di mettere a dura prova non solo la salute degli italiani, ma anche la sostenibilità finanziaria del Sistema Sanitario.

In campo pediatrico, l'Italia resta ai primi posti d'Europa per l'eccesso ponderale infantile. 1/3 dei bambini in età scolare è sovrappeso o obeso. Inoltre, il 50% degli adolescenti obesi tende a diventare un adulto obeso.

Non vanno dimenticate le conseguenze sul piano emotivo e sociale dell'obesità, tra cui bassa autostima e ridotte relazioni sociali. I bambini obesi sono a rischio di stigmatizzazione ed

esclusione sociale, con conseguente maggiore rischio di abbandono e/o basso rendimento scolastico, che può condurre, in seguito, ad una ridotta stabilità occupazionale e più basso livello di retribuzione salariale.

Il convegno è stato una ottima occasione per fare il punto della situazione “alimentazione in età evolutiva”, attraverso interventi di figure e competenze mediche diverse, per poter affrontare in maniera vincente il complesso tema dell’educazione alimentare.

Ovviamente il pediatra deve essere considerato una figura di primo piano al fine di incentivare corretti stili di vita, in quanto rappresenta il primo e, spesso l’unico, nutrizionista del bambino e del suo nucleo familiare. Tutto questo alla luce dei nuovi livelli di assunzione raccomandata degli alimenti (*LARN*) e in occasione dell’*Expo Milano 2015*.



Un'immagine dei relatori che hanno dato vita al convegno Bios

D'altra parte aiutare le famiglie a cambiare le proprie abitudini alimentari e lo stile di vita, in modo da favorire una corretta gestione del peso ed il mantenimento della salute, non è semplice: ci si scontra con abitudini e credenze consolidate negli anni, idee e sistemi familiari complessi e difficili da modificare, conoscenze falsate dalle informazioni dei media, e molto altro.

Per fare questo il pediatra in primo luogo, e così il medico o il professionista della salute, non può limitarsi a dire ciò che si dovrebbe fare, perché sapere le cose non significa poi riuscire a farle e mantenerle nel tempo in autonomia.

Non è efficace imporre prescrizioni o diete tout court, poiché rimarrebbero qualcosa di estraneo alla quotidianità di quella famiglia e

per questo faticose da seguire e poco sostenibili nel tempo.

Ogni persona, ogni famiglia è un mondo a sé, con le proprie abitudini, idee, socialità e possibilità differenti, e con una propria disponibilità al cambiamento. Per mantenere viva la compliance occorre accompagnare gradualmente la famiglia verso un'appropriazione autonoma e consapevole di pratiche quotidiane differenti in una prospettiva di processo e non di risultato, aiutando a sostituire un po' alla volta le precedenti cattive routine costruendone di nuove, trovando in esse non deprivazione o sacrificio ma piacere, benessere e soddisfazione.

Per costruire salute non serve dare soluzioni definitive, ma occorre fornire ai genitori gli strumenti per educare i propri figli alla salute dal principio, diventando essi stessi esempio e stimolo durante le attività quotidiane, la spesa, la preparazione dei pasti, la scelta delle attività nel tempo libero insieme.

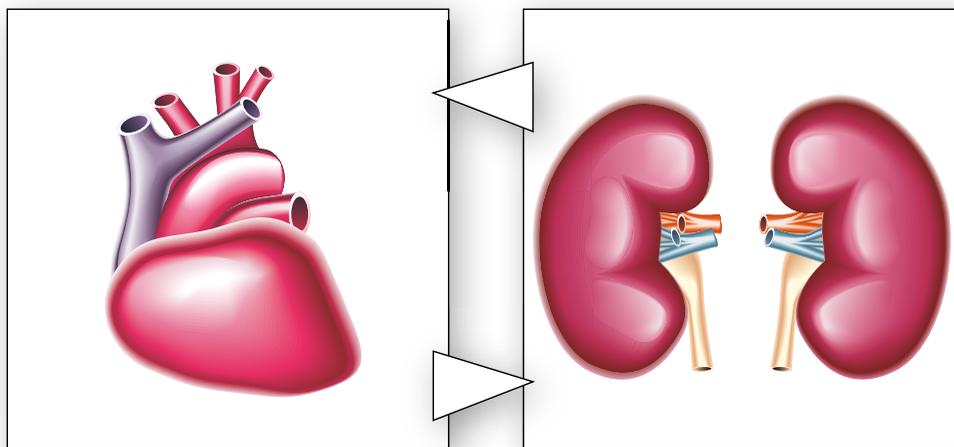
L'ascolto, il giusto modo di comunicare e incoraggiare, la valorizzazione dei successi parziali, e l'utilizzo delle difficoltà e degli errori come indicatori utili su come proseguire, sono strumenti fondamentali sia per il medico che per il genitore per ottenere risultati nel tempo, e coltivare la salute ed il benessere quotidiano in modo autonomo e piacevole.

Infine, parlando non più di semplice patologia ma di stile di vita, diventa fondamentale il lavoro di team e di un intervento multidisciplinare, così come l'utilizzo delle nuove tecnologie e di attività formative pratiche, al fine di “entrare” nelle case delle persone e gestire tutte le componenti in gioco con un aiuto concreto ed efficace a 360 gradi.

Per soddisfare tutte queste complesse esigenze, la Bios S.p.A., ha pensato di realizzare un apposito *team specialistico di alimentazione consapevole* che consente al bambino, e alla sua famiglia, di trovare un ambiente sereno, affidabile e competente, che possa essere di aiuto nella consapevolezza dei fabbisogni e delle modalità alimentari. ■

LA SINDROME CARDIO-RENALE

Giovanni Stirati



Esistono importanti interazioni tra cardiopatie e nefropatie. Si tratta di interazioni bidirezionali, dal momento che la disfunzione, acuta o cronica del cuore o dei reni, può indurre disfunzione acuta o cronica nell'altro organo.

Il termine sindrome cardio-renale (SCR) definisce le strette correlazioni clinico-patologiche tra patologia cardiovascolare e patologia renale. Nel 2004 un rapporto del National Heart, Lung and Blood Institute ha definito la SCR come una condizione in cui la terapia per migliorare i sintomi dello scompenso cardiaco, è limitata dalla riduzione del filtrato glomerulare (FG).

L'importanza clinica delle correlazioni rene-apparato cardio vascolare è dimostrata da queste osservazioni ⁽¹⁾:

- la mortalità è aumentata nei pazienti con scompenso cardiaco acuto che presentano un'importante riduzione del FG.
- i pazienti con SCR con insufficienza ventricolare cronica presentano un aumentato rischio di malattia aterosclerotica cardio-vascolare e scompenso cardiaco (mortalità di circa il 50% nei nefropatici cronici).
- le malattie sistemiche possono provocare un

simultaneo interessamento renale e cardiaco.

Le possibili interazioni hanno portato alla seguente classificazione ⁽²⁾.

Tipo 1 - SCR acuta. La insufficienza cardiaca acuta provoca un danno renale acuto (in precedenza era definita insufficienza renale acuta).

Tipo 2 - SCR cronica. La disfunzione cardiaca cronica (per es. lo scompenso cardiaco cronico) provoca una nefropatia cronica (in precedenza era definita *insufficienza renale cronica*).

Tipo 3 - S.nefrocardiaca acuta. L'improvviso e primitivo peggioramento della funzione renale (per es. la ischemia renale o la glomerulonefrite) provoca disfunzione cardiaca acuta (scompenso cardiaco acuto, cardiomiopatia uremica secondaria a insufficienza renale acuta (IRA)).

Tipo 4 - S.nefrocardiaca cronica. La nefropatia cronica primitiva contribuisce alla disfunzione cardiaca (ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e scompenso cardiaco secondari a insufficienza renale cronica (IRC), coronaropatie, aritmie). Nei pazienti affetti da questo tipo di SCR, il rischio di mortalità per infarto miocardio e morte improvvisa è 10 volte superiore a quello dei pazienti di pari età.

Tipo 5 - Malattie sistemiche acute o croniche

(sepsi, vasculiti, diabete mellito, collagenopatie) provocano disfunzioni in entrambi gli organi: rene e cuore.

FISIOPATOLOGIA DELLA SCR ^(1,3).

Nel Tipo 1 si tratta di fattori emodinamici associati alla patologia cardiaca:

- Ischemia renale acuta (sindrome coronaria acuta, complicazioni post cardiocirurgia). (vedi di seguito).
- Fattori patogenetici non ischemici (patologia valvolare cardiaca, embolia polmonare massiva).
- Eventuali fattori iatrogeni (Metformin, farmaci antineoplastici che provocano grave iperuricemia, alcuni antibiotici, ACEI o sartanici, FANS).

Nel Tipo 2 è necessario che l'alterazione cardiaca e la IRC siano contemporaneamente presenti e che il danno cardiaco influisca sulla progressione della IRC.

- Ipoperfusione del parenchima renale e congestione venosa. (vedi di seguito).
- Attivazione neuro-ormonale. (vedi di seguito).
- Episodi di recente scompenso cardiaco.

La IRC comporta uno stato infiammatorio che libera citochine e provoca un rimodellamento del ventricolo sinistro (ipertrofia).

Nel Tipo 3 il deficit acuto della funzione renale può aversi per somministrazione di mezzo di contrasto, farmaci, interventi chirurgici importanti, cardiocirurgia, glomerulonefrite, rabdomiolisi, pielonefrite acuta, uropatia post-ostruttiva. Per gli adattamenti neuro ormonali (vedi di seguito).

L'IRA che si determina segue vie immunitarie con liberazione di linfocine e citochine, acidosi metabolica, iperfosforemia, iperpotassiemia (aritmie), ipertensione arteriosa, mentre il danno cardiaco può arrivare alla cardiomiopatia dilatativa, con sovraccarico di volume (prognosi infausta).

Nel Tipo 4 si attivano i meccanismi neuro ormonali (vedi di seguito), mentre emergono il danno ateromasico, le calcificazioni vascolari e cardiache, la IVS (con possibilità di morte improvvisa), l'iperparatiroidismo secondario e la produzione di Galectina-3, sintetizzata dai macro-

fagi, che si lega ai fibroblasti cardiaci, incrementando la produzione di collagene.

È importante anche, dal punto di vista patogenetico, l'aumento del FG 23 (Fibroblast Growth Factor), di cui sono note le proprietà fosforiche e la capacità di bloccare la sintesi di vitamina D, oltre che di provocare IVS (Ipertrofia Ventricolare Sinistra) in risposta alla iperfosforemia.

Nel Tipo 5 l'impegno cardio-renale compare acutamente in una serie di condizioni cliniche (shock settico, collagenopatie, intossicazione da farmaci, intossicazione da droghe pesanti ecc.), in un tempo variabile da poche a molte ore, fino a qualche mese.

ADATTAMENTI NEURO-ORMONALI

La ridotta funzione ventricolare sinistra porta a riduzione della gittata sistolica, iporiempimento arterioso, elevata pressione atriale, congestione venosa e dilatazione secondaria del ventricolo destro. Questi effetti portano a loro volta a compensi neuro-ormonali, quali attivazione del sistema nervoso simpatico e del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA), aumentata secrezione di ormone antidiuretico e di Endotelina-1.

L'attivazione di questi sistemi porta a ritenzione di sodio e acqua e vasocostrizione sistemica. Si tratta di compensi che preservano la perfusione di organi vitali (cuore, cervello), ma peggiorano la perfusione renale e inducono tachicardia (adattamenti impropri). Tali adattamenti comportano uno sproporzionato riassorbimento di urea (alterato rapporto BUN/Creat) e superano l'effetto vasodilatatore e natriuretico del peptide atriale, dell'ossido nitrico e delle prostaglandine.

RIDOTTA PERFUSIONE RENALE

Una riduzione del FG è sempre presente nello scompenso acuto e può rendere ragione della scarsa sensibilità ai diuretici dell'ansa.

PREVALENZA

Lo scompenso cardiaco è spesso associato a una riduzione del FG. Un danno renale moderato-grave (clearance creatinina minore di 60 ml/min) è presente nel 30-60% dei casi. Inoltre i pazienti

che vengono curati per scompenso acuto o cronico presentano una riduzione della clearance della creatinina che corrisponde ai criteri diagnostici del Tipo 1-2.

Rappresentano fattori di rischio il diabete mellito, la creatininemia basale elevata (maggiore di 1,5 mg/dl), l'ipertensione arteriosa non controllata e un precedente episodio di scompenso cardiaco.

DIAGNOSI

Importanti sussidi diagnostici sono di seguito riportati.

- **L'ecografia renale** che dà notizie sulle dimensioni renali (conservate nel Tipo 1), l'ecogenicità e il rapporto cortico/midollare.
- **L'ecocardiogramma** che documenta lo stato cardiaco.
- **L'esame urine** che può far rilevare i segni di una nefropatia preesistente (proteinuria, ematuria e cilindruria in caso di glomerulonefrite).
- **Il dosaggio spot della sodiuria** che, in caso di IRA, risulta superiore a 20 mEq/l.
- **Il quadro ematochimico dell'IRA o della IRC**
- **Il quadro ematochimico dell'attivazione del SN simpatico e del RAAS**
- **La creatininemia**, tenendo presenti, per il calcolo della clearance della creatinina la stabilità della stessa creatininemia, l'età e lo stato di trofismo del paziente. A questo scopo si può preferire il dosaggio della Cistatina C.
- **L'esame ecocolordoppler dei vasi renali.**

li. Nel Tipo 1 il flusso ematico intrarenale è normale mentre si documenta un incremento bilaterale dell'indice di resistenza (IR).

- **Il marcatore NGAL (Neutrophil Gelatine Associated Lipocalyn)** (espressione di danno dei miocardiociti e dei tubuli renali).

PROGNOSI

La prognosi è sfavorevole nel 30-60% dei casi, se si osserva riduzione del FG (< 60ml/min), specie se tale riduzione compare durante la terapia dello scompenso acuto. La terapia diuretica, se efficace, migliora la prognosi.

TERAPIA

I diuretici dell'ansa sono indicati nei limiti e con le dosi imposti dai valori di FG. Non esistono terapie per migliorare l'FG, tranne la terapia dello scompenso acuto (in questi casi l'IRA è reversibile).

I *vasodilatatori*, quali i nitrati e la nesiritide (fattore natriuretico atriale, cerebrale, ricombinante) e i farmaci inotropi (dopamina) hanno efficacia limitata.

L'*ultrafiltrazione* ha indicazione nei casi di inefficacia dei diuretici, così come la CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy).

Costituisce terapia ancora sperimentale l'impiego del *Tolvaptan* (antagonista recettoriale della vasopressina).

Nel Tipo 5 la terapia coincide con quella della malattia di fondo che provoca la IRC. ■

Bibliografia essenziale

1. Kiernan M.S. e coll.: Cardiorenal Syndrome: definition, prevalence and pathophysiology. Uptodate 2015.
2. Ronco C.: The cardiorenal syndrome basis and common ground in multidisciplinary patient-oriented therapy. *Cardiorenal Medicine* 1(1)3-4, 2011
3. Di Lullo L. e coll. : Fisiopatologia e diagnosi della sindrome cardio-renale: stato dell'arte e prospettive future. *Giornale italiano di nefrologia* 2013.

Il prof. Giovanni Stirati, medico chirurgo, specialista in Nefrologia, è responsabile del Servizio di Nefrologia.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

■ L'IMPORTANZA DEL CARDIOLOGO PEDIATRA PER SCOPRIRE LE ARITMIE NEL BAMBINO

Armando Calzolari



La Cardiologia pediatrica è una disciplina che nel corso degli ultimi decenni ha visto un grande sviluppo, sia per le maggiori conoscenze mediche, sia per la possibilità di poter usufruire di molti presidi diagnostici e terapeutici prima impensabili.

Nell'ambito di questa disciplina, una figura di grande rilievo è quella dell'aritmologo pediatra, ovvero dello specialista che fa la diagnosi e cura ogni tipo di aritmia.

Andando con ordine, è evidente che quasi sempre è il pediatra che viene messo sull'avviso dai genitori, dall'anamnesi, dai sintomi, della possibile esistenza di una forma aritmica.

Quando il pediatra ravvisa la necessità di sottoporre un suo piccolo paziente a controllo cardiologico, è necessario che lo stesso venga inviato ad uno specialista cardiologo pediatra per affrontare, chiarire e risolvere il quadro clinico.

Il cardiologo pediatra deve innanzitutto eseguire una accurata anamnesi familiare e perso-

nale. Come vedremo molte forme di aritmia cardiaca presentano una precisa familiarità e questo deve subito mettere in allarme per non sottovalutare la situazione. È molto importante, poi, ascoltare i genitori ed, eventualmente, il bambino che ha le manifestazioni cliniche che hanno creato allarme e si sono dimostrate, talora, pericolose per la vita stessa del paziente. Ad esempio, capogiro, pallore improvviso associato o meno a perdita di conoscenza, palpitazioni, senso imprecisato di malessere.

A questo approccio anamnestico, deve seguire un esame clinico-cardiologico mirante a evidenziare la presenza di rumori patologici, di attività cardiaca aritmica, la presenza di polsi periferici, i valori della pressione arteriosa.

Un successivo elettrocardiogramma è di fondamentale importanza per evidenziare il tipo di ritmo del cuore, la eventuale presenza e il tipo di aritmia presente.

È a questo punto che la sub-specializzazione

in aritmologia pediatrica può diventare importante per affrontare le fasi successive della diagnosi secondo precisi protocolli.

All'elettrocardiogramma a riposo, di solito segue un ecocardiogramma, mirante a studiare le dimensioni, la cinetica, la funzione cardiaca e delle valvole; poi, la prova da sforzo, con la quale si esamina il comportamento del cuore nel corso di uno sforzo fisico programmato e controllato; questo esame va eseguito da personale esperto, pronto ad affrontare qualsiasi eventuale emergenza, e in ambiente idoneo.

A quest'ultimo esame va associata la registrazione dinamica del ritmo cardiaco (ECG dinamico secondo Holter), per esaminare il comportamento del ritmo cardiaco nel corso della normale vita di relazione e nelle ore di riposo notturno.

A questi esami di facile esecuzione, possono seguire esami invasivi come la stimolazione atriale trans-esofagea o lo studio invasivo elettrofisiologico, sempre allo scopo di avere una diagnosi precisa del fenomeno aritmico e poter instaurare la terapia medica o chirurgica più corretta.

Senza voler approfondire troppo la tematica, è importante sottolineare come l'approccio e la gestione di queste problematiche vadano gestiti da persone esperte nel campo così da non creare inutili allarmismi, ma nello stesso tempo non sottovalutare patologie che possono essere anche seriamente nocive alla salute del paziente.

Una aritmia ipercinetica sopraventricolare o ventricolare semplice (ovvero la presenza di battiti ectopici isolati, in cuore anatomicamente sano ecocardiogramma), che scompaiono con l'aumento della frequenza cardiaca durante prova da sforzo, in soggetto asintomatico, e sono in numero limitato nel corso dell'elettrocardiogramma dinamico delle 24 ore secondo Holter) è quasi sempre benigna, non necessita di terapia, non controindica la pratica di attività fisica. Necessità solo di controlli annuali. Senza entrare troppo nello specifico, alcune patologie di interesse cardiologico pediatrico sono di seguito presentate.

La sindrome del QT lungo.

È causata da anomalie delle proteine dei canali

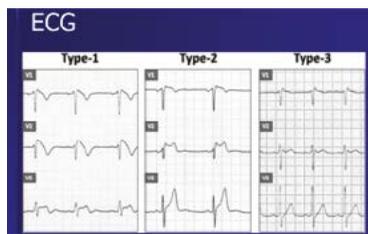
ionici; trasmessa geneticamente, la maggior parte dei sintomi compare fra i 5 e i 15 anni di vita. Il segno più distintivo della malattia è l'allungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma. La prevalenza è di circa 1/2500 neonati; responsabile di circa il 10% dei casi di morte improvvisa infantile (SIDS).

Da questo si sottolinea ancora una volta l'importanza di eseguire un elettrocardiogramma in età neonatale. Le condizioni di stress fisico (esempio: nuoto, corsa, calcio) o emotivo possono, in questa patologia essere causa di sincope o arresto cardiaco.

Per i bambini affetti da questa patologia, il gioco più pericoloso è quello del "nascondino" dove allo sforzo fisico della corsa si somma lo stress emotivo determinato dalla paura di essere scoperti.

La terapia farmacologica beta-bloccante riduce la mortalità dal 50-60% al 2%, mentre l'impianto di un defibrillatore riduce la mortalità a meno dell'1% dei casi diagnosticati. Infine lo screening del QT lungo va effettuato quando è necessario, somministrare farmaci che allungano il QT (macrolidi, antistaminici, procinetici) e/o ovviamente prima di rilasciare un certificato di idoneità alla pratica di attività fisica.

La sindrome di Brugada.



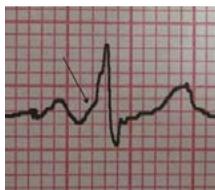
Sindrome di Brugada.

Ha una prevalenza stimata in 5/10.000 abitanti, con una prevalenza per il sesso maschile ed una trasmissione genetica autosomica dominante. È da mettere in stretta relazione con i casi di morte improvvisa; presenta un quadro elettrocardiografico tipico (blocco di branca destra e sopraslivellamento del tratto ST persistente nelle precordiali di destra). Lo screening cardiologico deve essere effettuato in tutti i probandi di un soggetto affetto da sindrome di Brugada con anamnesi familiare

positiva per questa patologia e anamnesi positiva per sincope o aritmie documentate.

Nei bambini asintomatici (familiari di probandi sicuramente affetti, genetica positiva o con Pattern tipo 1) è sufficiente l'esecuzione di controlli elettrocardiografici standard e Holter con cadenza annuale. In casi più complessi sono necessarie procedure diagnostiche e/o terapeutiche da eseguire in centri aritmologici pediatrici di provata esperienza.

La sindrome di Wolff Parkinson White.



Sindrome di Wolff Parkinson White.

Ha incidenza di 1,5-5 per 1000 di nati vivi. La diagnosi elettrocardiografica è caratterizzata dalla presenza di PR corto e onda delta (vedi tracciato). È stimato che il 90% dei bambini, il 65% degli adolescenti e il 40% degli adulti sopra i 30 anni, con W.P.W. all'elettrocardiogramma a riposo, sono asintomatici. Si manifesta clinicamente con palpitazioni, presincope, o sincope in conseguenza di tachicardia rientrante atrioventricolare o fibrillazione atriale. L'incidenza di morte improvvisa è da 0,004 a 0,0002 pazienti/anno.

Da qui l'importanza ancora una volta di eseguire l'elettrocardiogramma di controllo nel corso dei primi anni di vita. Questo quadro elettrocardiografico, di per sé, controindica la pratica di attività fisica-agonistica; la valutazione del rischio aritmico con uno studio elettrofisiologico in età scolare, consente di individuare pazienti a rischio di morte improvvisa. L'ablazione transcateretere è pratica che guarisce l'anomalia in modo definitivo.

Il blocco atrioventricolare completo congenito ha una incidenza di 1/14.000-20.000 nati vivi, senza cardiopatie associate e spesso è dovuto ad

un danno immunomediato (LESS). Quando la frequenza ventricolare media è inferiore a 50/min la prognosi, in storia naturale, può essere infausta; in questi casi l'unica possibilità di sopravvivenza è l'impianto di un Pacemaker entro 48-72 ore dalla nascita. Per finire, si ribadisce come ormai sia consuetudine che l'elettrocardiogramma venga eseguito alla nascita. I controlli cardiologici successivi devono coincidere:

- 1 con l'inizio della pratica di attività fisica, per la compilazione di un certificato, da parte del pediatra, di nulla osta alla pratica di attività fisica-ludica.
- 2 con l'insorgenza di sintomi che possono far pensare a un problema cardiologico.
- 3 successivamente, con l'inizio di un eventuale attività fisica agonistica

Deve essere il pediatra a inviare il paziente allo specialista e rimanere sempre il punto di riferimento per il genitore; solo così il bambino, con l'ausilio in questo caso del cardiologo pediatra, può essere gestito correttamente.

Per curiosità del lettore si riportano i valori normali della frequenza cardiaca per età. ■

ETÀ	FC - BPM
<1 g	93-154 (123)
1-2 gg	91-159 (123)
3-6 gg	91-165 (129)
<3 sett	107-182 (148)
1-2 mesi	121-179 (149)
3-5 mesi	106-186 (141)
6-11 mesi	109-169 (134)
1-2 anni	89-151 (119)

Il prof. Armando Calzolari specialista in Cardiologia e Medicina dello Sport coordina il Servizio di Diagnostica Specialistica Pediatrica della BIOS.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641



Chi guarda chi. [foto di Danilo Vinci]

Ne vale la pena.

**"SE SAI CHE STAI PER FALLIRE, ALLORA FALLISCI
GLORIOSAMENTE"**

Cate Blanchet

Se lo ha detto lui.

**"IL SUCCESSO È CAMMINARE A PIEDI DA
UN FALLIMENTO ALL'ALTRO SENZA PERDERE
L'ENTUSIASMO"**

Winston Churchill

È vero !

**LA LEGGEREZZA È LA VIRTÙ GRAZIE ALLA
QUALE È POSSIBILE AFFRONTARE ANCHE LE
QUESTIONI PIÙ GRAVI, SENZA AFFANNI NÉ
ISTERIE. LA LEGGEREZZA È UNA CATEGORIA
IRRAGGIUNGIBILE, COME LA PERFEZIONE
O LA BONTÀ, MA È NECESSARIO PROVARE A
RAGGIUNGERLA. È QUASI L'OPPOSTO DELLA
SUPERFICIALITÀ.**

Gigi Proietti. In *Tutto sommato: qualcosa mi ricordo*. Ed. Rizzoli, 2013.

Non facciamoci illusioni

**DI SAMIS ODIAVA FERIO, PER LA SEMPLICE
RAGIONE CHE LO AVEVA MESSO IN CATTEDRA.
ALL'UNIVERSITÀ (ALLORA, MA CREDO ANCOR
OGGI) LE COSE VANNO ALL'OPPOSTO
DEL MONDO NORMALE, NON SONO I FIGLI
CHE ODIANO I PADRI MA I PADRI CHE ODIANO
I FIGLI.**

Umberto Eco. Brano tratto dal libro di *Numero Zero* - Ed. Bompiani, 2015.

ALLERGIE ALIMENTARI: IN ARRIVO UN NUOVO TEST PRECISO E SICURO

Gabriele Rumi



Il test di attivazione dei basofili (BAT test) predice con accuratezza il rischio di una reazione allergica alimentare e l'entità della sua gravità. Si effettua su un campione di sangue e affianca sempre più frequentemente i test di provocazione orale, che non sono privi di rischi.

La maggior parte delle persone può mangiare una grande varietà di cibi senza alcun problema. Per una percentuale di individui, tuttavia, determinati alimenti o componenti alimentari possono provocare reazioni avverse. La sintomatologia di questi episodi può manifestarsi come una reazione localizzata (palato, cavo orale, orticaria e/o angioedema...) o una di tipo sistemico (dal coinvolgimento di più organi fino allo shock anafilattico).

Le reazioni avverse agli alimenti possono essere causate da **allergia alimentare** o **intolleranza alimentare**. Benché circa una persona su tre ritenga di essere "allergica" a certi alimenti, l'allergia alimentare ha un'incidenza effettiva intorno al 2% della popolazione adulta. In età pediatrica, il dato sale al 3-7%, anche se, nella maggior parte dei casi, l'allergia viene superata con l'età scolare.

Una reazione avversa al cibo è spesso erroneamente definita allergia alimentare. In molti casi è provocata infatti da altre cause come un'intossicazione alimentare di tipo microbico, un'avversione psicologica al cibo o un'intolleranza ad un determinato ingrediente alimentare.

L'**allergia alimentare** è una forma specifica di intolleranza ad alimenti o a componenti alimentari che vede come protagonista il nostro sistema immunitario. Un allergene (proteina presente in natura in grado di suscitare una risposta immunologica) è capace di dare luogo a una serie di modificazioni all'interno del nostro organismo che portano alla produzione di anticorpi. Il riconoscimento degli allergeni da parte del nostro sistema immunitario attraverso gli anticorpi determina il rilascio di sostanze chimiche organiche, come l'istamina, responsabile di vari sintomi: prurito, secrezione nasale, tosse o affanno. Le allergie agli alimenti o ai componenti alimentari sono spesso ereditarie e vengono in genere diagnosticate nei primi anni di vita.

L'**intolleranza alimentare** coinvolge invece il

metabolismo ma non il sistema immunitario. Un tipico esempio è l'intolleranza al lattosio: le persone che ne sono affette hanno una carenza di lattasi, l'enzima digestivo che degrada questo zucchero.

Il sistema immunitario protegge l'organismo dalle proteine estranee dannose scatenando una reazione per eliminarle. L'allergia è essenzialmente "un'alterazione immunitaria" in cui una sostanza normalmente innocua viene "percepita" come una minaccia - un allergene - e attaccata dalle difese immunitarie dell'organismo. In una vera reazione allergica, l'organismo produce anticorpi (proteine che si legano specificamente ad altre proteine chiamate antigeni). La categoria di anticorpi che prende il nome di **immunoglobuline E (IgE)** reagisce con l'allergene scatenando un'ulteriore reazione con i mastociti (cellule dei tessuti) e i basofili (un tipo di cellula ematica).

I mastociti si trovano sotto la superficie cutanea e nelle membrane che rivestono le mucose. Rilasciano una sostanza chiamata istamina o altre sostanze quali i leucotrieni e le prostaglandine che provocano sintomi differenti a seconda dell'esposizione ai vari allergeni e delle caratteristiche del paziente. Le reazioni avverse IgE-mediate avvengono solitamente nella prima ora dall'esposizione all'allergene ("**reazioni immediate**"). Alcune reazioni allergiche impiegano invece varie ore o addirittura giorni a manifestarsi, dopo l'esposizione a una proteina estranea. In questo caso si parla di "**reazioni da ipersensibilità ritardata**".

Tali reazioni, in effetti, non sono mediate da elementi anticorpali ma dai linfociti; cellule del nostro sistema immunitario che si attivano con una tempistica più lenta, dando luogo appunto a reazioni più tardive.

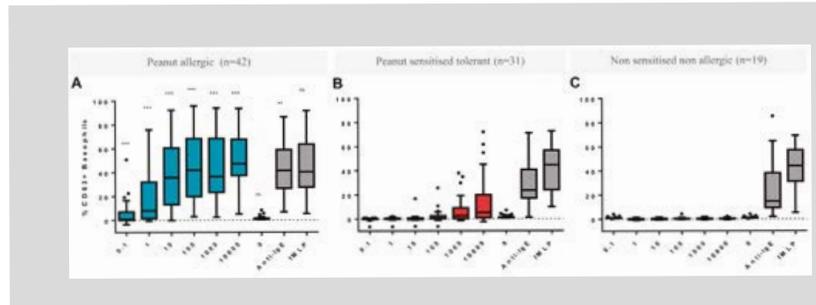
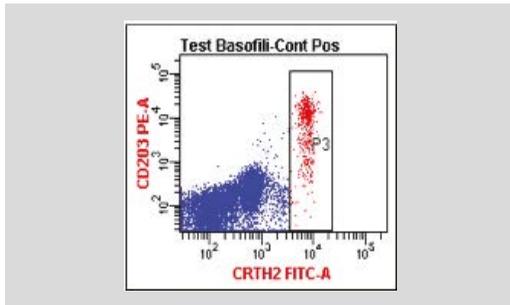
Fortunatamente, la maggior parte delle risposte allergiche agli alimenti sono relativamente modeste, ma in un numero limitato di persone si manifesta una reazione violenta che può essere letale e che prende il nome di **anafilassi**. A volte la reazione anafilattica può manifestarsi nel giro di qualche minuto dall'esposizione e richiede cure mediche immediate. Tale quadro clinico si contraddistingue infatti per una brusca caduta della pressione arteriosa e pone il soggetto a rischio di gravi complicanze

respiratorie e cardiovascolari. Per valutare la presenza di un'allergia alimentare, normalmente si fa ricorso ai **test cutanei (prick e prick by prick test)** con i comuni trofoallergeni e/o al **dosaggio delle IgE nel sangue (PRIST - RAST - ISAC)**. Questi test tuttavia **non sono in grado di prevedere la gravità di una eventuale reazione allergica**, scatenata dall'esposizione ad un allergene alimentare. **I test di provocazione orale**, che consistono nella somministrazione separata di allergeni specifici, sotto una stretta supervisione del medico, sono considerati il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare. Ma naturalmente **può accadere che il test stesso scateni una grave reazione allergica**.

Stando ai risultati di uno studio pubblicato recentemente su *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, potrebbero però configurarsi nuove strade per la diagnosi delle allergie alimentari e soprattutto per quanto riguarda la valutazione della loro intensità. Secondo gli autori di questo studio, il conteggio di alcune cellule del sistema immunitario, attivate in seguito all'esposizione ad un alimento, rappresenta un test semplice e sicuro, che può accuratamente predire non solo una eventuale reazione allergica, ma anche la sua gravità. Le cellule del sistema immunitario coinvolte in questo test sono i **granulociti basofili** e per effettuare l'esame (**B.A.T. - Basophil Activation Test**), è sufficiente un piccolo campione di sangue. L'acquisizione dei risultati, avvalendosi di modernissime tecniche citofluorimetriche, infine è molto rapida e precisa.

"**Il BAT fornisce informazioni fondamentali sulla potenziale gravità di una reazione allergica scatenata da un alimento**" sostiene il primo autore dello studio, Ying Song, Ricercatore presso lo Jaffe Food Allergy Institute del Mount Sinai Hospital - e il prelievo di sangue che questo test richiede è di certo una procedura totalmente esente da rischi, rispetto ad un test di provocazione orale.

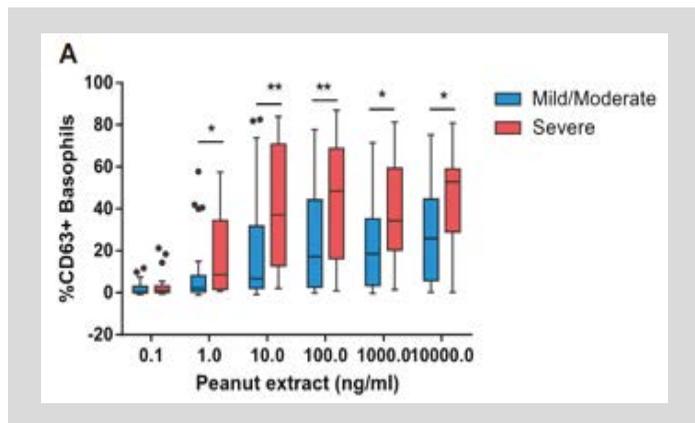
"**Sebbene i test di provocazione orale vengano comunemente effettuati, possono infatti esporre al rischio di una grave reazione allergica; riteniamo che il BAT possa fornire informazioni più accurate e in modo più sicuro**".



“Sebbene il **test di attivazione dei basofili** - ricorda Xiu-Min Li, professore di Pediatria presso la *Icahn School of Medicine* - abbia dimostrato di essere un’esame di fondamentale importanza, in quanto **consente di discriminare tra soggetti allergici e non e di predire la gravità delle reazioni allergiche agli alimenti**, al momento è utilizzato ancora solo in pochi centri all’avanguardia”.

Lo studio di validazione del test ha riguardato 67 pazienti, dai 12 ai 45 anni, sottoposti prima a BAT e poi a test di provocazione orale con placebo, arachidi, noci, pesce, crostacei o sesamo. Lo scopo era vedere se i risultati del test BAT, correlassero con i risultati del test di provocazione orale. I risultati hanno confermato la presenza di una netta correlazione tra i dati forniti dal BAT e la gravità dei sintomi innescati dai test di provocazione orale.

Il test di attivazione dei basofili si sta rivelando quindi un valido strumento in grado di fare chiarezza fra i differenti profili di allergia e tolleranza alimentare. Come riportato recentemente da un gruppo di ricercatori di Londra e Lisbona, appare possibile con il BAT discriminare in età pediatrica sia la sensibilizzazione alimentare - in questo caso si valutava l’allergia alle arachidi - sia la tolleranza immunologica nei confronti dello stesso allergene. Nell’immagine presa proprio dal lavoro scientifico pubblicato, si possono osservare i diversi profili di risposta al test, molto evidenti per i pazienti allergici e via via meno importanti per i pazienti che tollerano l’alimento e ancora



meno rilevanti per i soggetti non sensibilizzati.

Ancora in un secondo studio, gli autori hanno messo in risalto come non solo il test di attivazione dei basofili sia in grado di discriminare il paziente allergico da un soggetto che tollera un determinato allergene alimentare, ma è anche in grado di predire la gravità della reazione allergica qualora il paziente fosse esposto all’alimento.

Questo test, pertanto, correla con la sensibilizzazione da un punto di vista allergologico, ma cosa ancor più importante riesce a dare una precisa informazione sulla pericolosità di un determinato alimento per quel paziente.

Questo ultimo aspetto risulta di fondamentale importanza nella gestione ottimale del paziente e nella scelta terapeutica dello specialista allergologo, rivestendo un ruolo ancora più centrale nell’ambito della popolazione pediatrica. ■

Il test di Attivazione dei Basofili (BAT test) può essere effettuato tutti i giorni previa prenotazione presso la Bios S.p.A. di Via D. Chelini 39 a Roma dalle ore 7.30 alle ore 18.00.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

LA DIAGNOSTICA MOLECOLARE IN LABORATORIO: IL MIRACOLO DELLA PCR

Redazionale

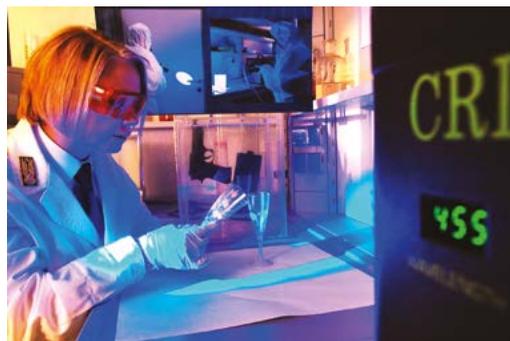


Kary Banks Mullis (Lenoir, 28 dicembre 1944) è un biochimico statunitense, vincitore del Premio Nobel per la Chimica nel 1993 assieme a Michael Smith. Personalità eclettica e brillante ha raccontato nel suo libro “Ballando nudi nel campo della mente” (nel 1998) la sua visione del mondo, fornendo immagini e riflessioni sui vari temi che vanno dalla ricerca biomedica alla parapsicologia.

Perché è così importante Kary B. Mullis? Perché in qualche modo ha cambiato il mondo della ricerca biologica consentendo progressi in ambito medico e in numerosi settori della biologia. A lui si deve lo sviluppo della tecnica della reazione a catena della polimerasi (*Polymerase Chain Reaction* o PCR), un processo già descritto da Kjell Kleppe e da Har Gobind Khorana, Nobel nel 1968 ma da Mullis perfezionato in modo sostanziale.

La PCR permette di amplificare in vitro

frammenti di DNA. Questa amplificazione “ingrandisce” l’informazione presente in piccoli frammenti e ne consente la lettura e il riconoscimento, fornendo materiale genetico necessario per le varie applicazioni desiderate. La PCR è oggi applicata in moltissime discipline e se ne sente parlare quotidianamente, soprattutto nel corso di talk show nei quali sono illustrati i vari delitti da prima pagina.



Ma quale è l'essenza di questa intelligente procedura. Come dice l'autore nel libro citato: *“All'improvviso, capii come fare. Se con un breve tratto di DNA potevo trovare un migliaio di sequenze su tre miliardi, potevo utilizzarne un altro tratto più breve per restringere la ricerca. Questo sarebbe andato poi ad unirsi ad un segmento della prima sequenza trovata, avrebbe passato in rassegna il migliaio di possibilità emerse dalla prima ricerca, fino a trovare proprio quello che stavo cercando. Quindi, utilizzando la naturale propensione del DNA a duplicarsi in precise condizioni, ricostruibili in laboratorio, avrei potuto far sì che la parte di DNA collocata tra le sequenze collegate alle due brevi stringhe utilizzate per la ricerca si riproducesse a tutto andare”*. Raccontata in un libro di divulgazione la procedura sembra semplice e, in prima approssimazione concettualmente lo è, ma molti elementi sono necessari affinché il prodotto cercato sia leggibile e attendibile.

In pratica la PCR consente di effettuare in vitro la ricostruzione di uno specifico passaggio della duplicazione cellulare. Il nocciolo sta nella sintesi di DNA a doppia elica partendo da un filamento a singola elica. Utilizzando nucleotidi nell'apposita provetta di reazione (i componenti “elementari” del DNA) il tratto mancante viene ricostruito seguendo la corretta sequenza cercata, proprio quella complementare alla frazione di DNA che interessa per lo studio. Questo processo viene svolto in Natura grazie ad enzimi chiamati DNA-polimerasi.

Per dare avvio alla reazione della polimerasi è necessario inizialmente separare i filamenti di DNA. Questa fase è però critica perché la DNA polimerasi umana non riesce a resistere alle alte temperature che la procedura impone (la temperatura di questa “denaturazione” arriva ai 96-99°). Ma la Natura ci viene incontro ancora grazie ad alcuni batteri così detti termofili (per es. il *Thermus aquaticus*, batterio isolato per la prima volta nelle pozze di acqua calda del parco nazionale di *Yellowstone*, negli Stati Uniti). Questi batteri hanno polimerasi (Taq polimerasi) che non si inattivano ad alte temperature e il

loro impiego permette di realizzare cicli di PCR con una sorta di reazione a catena che si realizza in modo rapido, fornendo quindi in uno spazio temporale accettabile il materiale genetico che si va a cercare e che interessa per lo scopo specifico.

In Diagnostica Medica la PCR ha trovato le più immediate applicazioni, per esempio consentendo di individuare mutazione geniche che causano tumori o sono alla base di malattie ereditarie. Un esempio può essere la mutazione nella Distrofia di Duchenne, nella quale il gene mutato presenta ampie delezioni nucleotidiche.

In questo caso, grazie alla PCR si può dimostrare che il frammento di DNA “patologico” amplificato risulta più corto se confrontato con quello ottenuto dall'amplificazione di un gene normale. Nel monitoraggio di alcuni tumori la PCR può fornire utili informazioni per decidere il comportamento terapeutico. Per esempio in caso di linfomi derivati da traslocazioni cromosomiche e sottoposti a terapia, la PCR consente di evidenziare l'eventuale comparsa di recidive.

Una serie di progressi, per esempio, si sono avuti nel settore della Microbiologia. In generale la rilevazione dei microrganismi patogeni si basa su tecniche tradizionali (esame colturale, osservazione diretta al microscopio, saggi biochimici, tecniche di immunologia e sierologia), ma l'utilità di metodiche di amplificazione molecolare ha assunto un significato determinante nella diagnostica microbiologica. Oggi la diagnostica molecolare in Microbiologia clinica, per esempio, consente di identificare un patogeno in base a sequenze geniche specifiche. Questo approccio è spesso più sensibile ed è anche più specifico se rapportato con i metodi tradizionali.

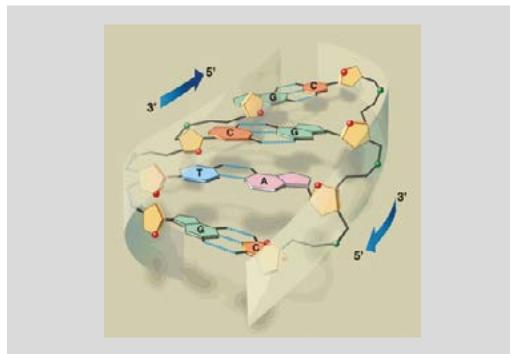
I vantaggi sono maggiori se si sta cercando un microrganismo non facilmente coltivabile sui terreni usualmente disponibili, se la crescita del microrganismo in vitro è troppo lenta, se esistono condizioni di pericolosità biologica e, ai nostri giorni problema non certo secondario, quando il costo di una procedura tradizionale è più elevato rispetto a quello determinato da una

diagnosi molecolare. Le metodiche che si basano sulla *Nucleic Acid Amplification Technology* comprendono alla base il meccanismo PCR e a seconda degli sviluppi tecnologici hanno assunto vari nomi (Nested-PCR, Real-time PCR, Multiplex PCR-immunoassay ect.).

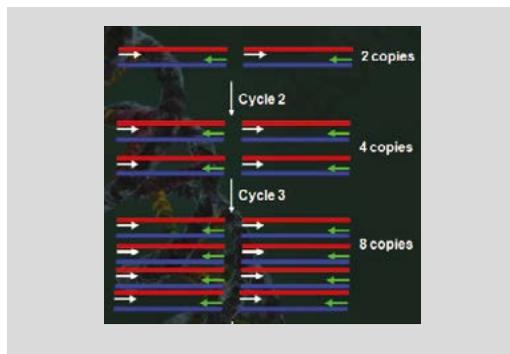
Un esempio, tra i tanti, riguarda la sorveglianza delle meningiti meningococciche, con la necessità di individuare il ceppo specificamente coinvolto nella ricerca.

Utilizzando una delle tecniche basate sulla PCR possiamo effettuare l'analisi delle sequenze nucleotidiche. In questo modo siamo in grado di effettuare sia studi epidemiologici (anche a lungo termine) sia indagini per l'analisi di isolati focolai epidemici (consentendo una migliore capacità diagnostica e una sorveglianza accurata dei casi di meningite).

Le coppie di nucleotidi (AT/CG) si associano in sequenze che recano l'informazione da amplificare. Per ottimizzare l'amplificazione lo schema applicativo è di seguito rappresentato.



Proseguendo il numero di amplificazioni (cicli) si genera un prodotto quantitativamente "leggibile" sul quale effettuare le ricerche che interessano.



Presso i laboratori BIOS la metodica PCR è comunemente usata per le varie analisi richieste utilizzando apparecchi di avanguardia e accuratamente controllati.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

I BENEFICI CLINICI DELLA RICERCA: SELEZIONE DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA



VADEMECUM ANTI-POLLINI DAGLI
ESPERTI DELL'OSPEDALE BAMBINO GESÙ
[http://www.ospedalebambinogesu.it/en/allergie-
di-primavera-il-vademecum-anti-pollini#](http://www.ospedalebambinogesu.it/en/allergie-di-primavera-il-vademecum-anti-pollini#).
VPtrUWTF9fw

I pollini sono minuscoli granellini, leggerissimi che si trovano facilmente nell'aria, che permettono alle piante di riprodursi e vengono trasportati dal vento, dagli insetti e dall'acqua nel periodo dell'impollinazione. Nei mesi tra marzo e luglio la loro concentrazione cresce soprattutto nelle giornate calde, assolate e ventose, quando cipressi, mimose, ulivi, parietarie e graminacee rilasciano i loro pollini in grande quantità.

Più elevata di sera rispetto al primo mattino, la concentrazione dei pollini diminuisce con la pioggia. Inoltre, maggiore è la prossimità alle piante e alle erbe che li producono, maggiore è la quantità di pollini che può causare un aumento

dei disturbi alle persone allergiche.

La popolazione con allergie nasali da pollini sembra essere in crescente aumento e un milione e mezzo di bambini e ragazzi e almeno un milione di giovani sotto i 18 anni sono affetti da Asma in Italia. All'*Ospedale pediatrico Bambino Gesù* di Roma, nel centro specializzato per la diagnosi e cura di tutte le patologie allergiche, ogni anno vengono trattati circa ottomila bambini e ragazzi, il 50% dei quali proprio per la pollinosi.

A cominciare dai vaccini ci si può difendere da questo male di stagione. «Le allergie - sottolinea il Dr. Alessandro Fiocchi, responsabile del *Reparto di Allergologia del Bambino Gesù* - si combattono efficacemente con la iposensibilizzazione specifica, disponibile sia nella tradizionale somministrazione sottocutanea, che per via sublinguale. Per evitare il riaffacciarsi dei sintomi è necessario prevenire con farmaci che impediscano

no al polline respirato di infiammare le mucose. Le cure devono poi essere continuate per tutta la stagione di esposizione. Sapendo a cosa si è allergici, è inoltre possibile pianificare i tempi della terapia e programmare le vacanze in periodi di alta pollinazione evitando, così, il contatto con gli allergeni presenti nelle città o nelle champagne ».

Oltre a proteggere i bambini allergici ai pollini con i vaccini, dall'*Ospedale Bambino Gesù* arrivano 10 consigli per difendere i bambini con alcuni semplici ma utili accorgimenti.

1. Evitare in primavera i prati, i campi coltivati e i terreni incolti.
2. Evitare, se possibile, nel periodo critico di andare o vivere in campagna. Evitare le gite nelle ore mattutine, soprattutto nei giorni di sole con vento e tempo secco.
3. Scegliere le ferie preferibilmente nel periodo in cui sono più forti i disturbi, per recarsi al mare o in alta montagna. Ricordare che nelle medie altitudini (600-1000 metri) le stesse piante liberano i pollini circa un mese più tardi rispetto alla pianura.
4. Evitare per le vacanze le zone di aperta campagna. Preferire per le passeggiate il sotto bosco dove, più difficilmente giunge il polline.
5. In auto, se possibile, tenere i finestrini chiusi e accendere, dopo aver verificato la pulizia dei filtri, i sistemi di condizionamento.
6. Nel periodo critico praticare sport preferibilmente in luoghi chiusi, palestre e piscine coperte.
7. Non tagliare l'erba del prato nel periodo di malessere e non sostare nelle vicinanze quando altri tagliano, o hanno tagliato l'erba.
8. Nel periodo critico evitare la bicicletta o il motorino. Possono essere utili mascherine a copertura di bocca e naso. Indossare occhiali da sole e cappelli con visiera.
9. Durante la stagione pollinica, cambiarsi i vestiti rientrando in casa, fare lavaggi endonasali, doccia e sciacquare il viso e i capelli.
10. Evitare il contatto, con il fumo di tabacco e in quel periodo, anche con polveri o peli di animali domestici.

IN GRAN BRETAGNA EFFETTUATO IL PRIMO TRAPIANTO DI CUORE DA CADAVERE IN EUROPA

Al *Papworth Hospital* nel Cambridgeshire in Gran Bretagna, su un uomo di 60 anni è stato effettuato il primo trapianto di cuore da cadavere in Europa e l'intervento è stato portato a termine ed è perfettamente riuscito. Fino ad ora era stato possibile trapiantare cuori ancora in funzione da pazienti in stato di morte celebrale, ma i chirurghi britannici, hanno dimostrato che anche un cuore morto (dopo che l'organo del donatore si era fermato), può essere riattivato.

Questo intervento è stato portato a termine nel mese di marzo, ed il paziente che ha ricevuto il nuovo cuore da una persona "morta" si sta riprendendo bene. Secondo i medici inglesi, la nuova tecnica potrebbe determinare un incremento di un quarto dei trapianti di cuore nel Regno Unito, permettendo di salvare centinaia di vite. Il cuore morto è stato riattivato nel ricevente attraverso una pompa che ne ha permesso il monitoraggio per un'ora, per poterne accertare l'efficienza.

TUMORI: OTTIMI RISULTATI DALLA RICERCA SCIENTIFICA PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA. MAGGIORE SPERANZA PER LA CURA DI DIVERSI TUMORI PARTENDO DA QUELLO DEL POLMONE



L'Associazione italiana di oncologia medica (AIOM), al congresso "*Stato dell'Oncologia in Italia*", ha diffuso i dati relativi all'anno 2014 che rivelano che in Italia si registrano circa mil-

le nuovi casi di tumore al giorno, per un totale di 365.500 all'anno, di cui 196.100 (54%) negli uomini e 169.400 (46%) nelle donne. La nota positiva è rappresentata dai numeri su la mortalità, infatti dal 1996 risulta in netto calo, diminuita del 20%. Il merito di questi risultati ottenuti va in particolare alla ricerca scientifica che, dalla diagnosi alla terapia, sta facendo passi da gigante per il trattamento di diverse forme tumorali.

Il primo esempio è il tumore al polmone, patologia di cui ogni anno si scoprono 40.000 nuovi casi e di cui si è parlato durante la Giornata della ricerca dell'*Istituto Nazionale dei Tumori* tenutasi il 15 aprile scorso. Studi e progetti in corso in ambito oncologico sono stati presentati da giovani medici e ricercatori, insieme alle ultime novità e alle prospettive di cura per i pazienti malati di tumore.

Nell'ambito della diagnosi del tumore al polmone, la TAC spirale - la tecnica di imaging più sensibile e utilizzata per il riconoscimento dei noduli polmonari - non sarà più l'unico sistema per individuare questa forma tumorale. Un test basato sull'esame di alcuni microRNA potrà identificare i tumori più aggressivi nei forti fumatori, anticipando di due anni la diagnosi.

Lo dimostra lo studio "*BioMILD*", ancora in corso, condotto dall'unità di Genomica tumorale in collaborazione con le *Unità di Chirurgia Toracica e Radiologia dell'Istituto Nazionale dei Tumori* di Milano.

Nel primo studio, svolto da questo gruppo di ricerca dal titolo: "*Multicentric Italian lung detection*" pubblicato su la Rivista internazionale *Journal of Clinical Oncology* nel marzo 2014 (<http://jco.ascopubs.org/content/32/8/768.full.pdf+html>) il test molecolare analizzava nel sangue la presenza di 24 microRNA (i micro RNA sono molecole che, fra le altre cose, regolano la produzione delle proteine e ne controllano i meccanismi di crescita). L'indagine è stata fatta su campioni di sangue raccolti da 939 forti fumatori. Di questi fumatori, 870 non presentavano la malattia e 69 erano già malati. Nell'analisi longitudinale su campioni di plasma, il test si è dimostrato in grado di identificare il tumore fino a due

anni prima della diagnosi ottenuta con la TAC spirale. (Informazioni su Studi "*MIND*" e "*BioMIND*" si possono trovare su i siti <http://www.biomild.org/percorso.html> e http://www.istitutotumori.mi.it/upload_files/INT_19-06-12SchedaStmpaTumorePolmone.pdf).

Dunque, si è potuto vedere che il test, basato sull'analisi di microRNA circolanti, individua i soggetti con aumentato rischio di tumore polmonare, come detto sopra, fino a due anni prima della diagnosi effettuata con una TAC spirale, e consente di identificare i tumori più aggressivi e a prognosi peggiore. In questo modo si riduce significativamente la percentuale di falsi positivi ottenuti con la TAC spirale. Lo studio che è ancora in atto, arruolerà entro la fine del 2015 quattromila forti fumatori sopra i cinquant'anni

In particolare, la TAC spirale che è uno strumento estremamente sensibile, è in grado di individuare noduli polmonari anche molto piccoli, ma ha scarso potere di differenziazione tra noduli polmonari benigni o maligni e spesso si riscontrano falsi positivi: ci sono lesioni che sembrano dubbie (25% del totale), ma in realtà non lo sono.

Per questo, il test molecolare è di grande aiuto. Si aprono quindi nuove frontiere che passano per lo studio dei microRNA. Inoltre, un recente studio, pubblicato a dicembre 2014 su la rivista *Cell Death and Disease*, ha dimostrato che la modulazione dei miRNA specifici può fornire un obiettivo terapeutico per trattare e che dunque possono essere usati anche per le nuove terapie nel cancro polmonare (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047906/>).

Nuove speranze anche per i pazienti con diagnosi di tumore squamocellulare al polmone, il più diffuso fra i fumatori, grazie alle nuove frontiere nel campo della ricerca. L'*Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*, con il suo contributo allo studio "*CheckMate 017*", ha dimostrato, in seconda linea, un raddoppio della sopravvivenza nei pazienti trattati con "*Nivolumab*" - un immunoterapico anti PD-1 - rispetto ai pazienti curati con la tradizionale chemioterapia.

Questo significa che il "*Nivolumab*", nei casi in cui la chemioterapia non ha dato i risultati

sperati, offre il doppio delle possibilità di sopravvivenza rispetto a un ulteriore ciclo di farmaci chemioterapici. Con i dati su “Nivolumab”, portato alla registrazione immediata da parte di *Food and Drug Administration* americana, si segna virtualmente la fine della chemioterapia, almeno per i pazienti con istologia squamocellulare, cioè, sostanzialmente i fumatori.

IL MINISTRO DELLA SALUTE BEATRICE LORENZIN E L'EDUCAZIONE SANITARIA A FAVORE DEI VACCINI

<https://www.youtube.com/watch?v=li9njQF5Y18>



Il Ministro della Salute Beatrice Lorenzin, invitata all'Institut Pasteur di Parigi come ospite d'onore, per il *Deuxièmes Assises Nationales du Vaccin*, ha affermato: «Ormai da qualche anno è in atto una grossissima azione di disinformazione in tutto l'Occidente con delle campagne anti-vaccino che sono estremamente dannose, pericolose per la popolazione, e purtroppo mortali». «Ogni giorno ci sono in Europa e anche in Italia casi di bambini che muoiono per non aver fatto le vaccinazioni, come accaduto recentemente per il morbillo o la pertosse. Addirittura - ha affermato - c'è chi costituisce delle correlazioni totalmente inesistenti tra le vaccinazioni e l'autismo, correlazioni smentite da tutto il mondo scientifico internazionale».

«L'Italia in questo momento è leader mondiale per la strategia di vaccinazione per i prossimi cinque anni», ha puntualizzato. «L'obiettivo che ci siamo prefissi è l'adozione entro l'anno del nuovo Piano e del nuovo Calendario, che includa tutte le vaccinazioni per le quali disponiamo di

vaccini efficaci e sicuri». Il Comitato permanente sulle strategie vaccinali, ha precisato il Ministro Lorenzin, sta predisponendo l'aggiornamento del Piano nazionale della prevenzione vaccinale e del Calendario. «Ritengo che solo attraverso strategie di concertazione e condivisione sia possibile influenzare la società e orientare la ricerca, alleggerendo le procedure di registrazione e sorveglianza vaccinale, in accordo con le autorità regolatorie, come strumento di garanzia e non di ostacolo allo sviluppo e all'adozione di nuovi vaccini».

Secondo il Ministro, «è necessario garantire ai cittadini una protezione ampia, che tenga conto del nostro contesto epidemiologico, determinato dalla posizione geografica dell'Italia, via di transito, e spesso, meta finale di flussi migratori dai Paesi del sud del Mediterraneo.

L'offerta vaccinale - ha aggiunto il Ministro Lorenzin - è naturalmente estesa ai migranti di tutte le età, sulla base delle informazioni accertabili del loro stato vaccinale». Per agire anche in questo campo in maniera mirata è necessario lavorare «in un'ottica di anagrafe vaccinale europea che - ha detto - ritengo sia indispensabile anche alla luce delle politiche di circolazione transfrontaliera».

«L'educazione sanitaria che alfabetizzi i nostri figli sulle malattie infettive, sui rischi sanitari, sui vaccini e sul loro valore, deve far parte della vita quotidiana, inserendo i dati sulle vaccinazioni nei *curricula* scolastici, già dalla scuola primaria». «È auspicabile che aumenti anche l'investimento complessivo nella prevenzione che oggi, purtroppo, è ancora molto basso in tutti gli Stati membri.

La prevenzione esige stili di vita e comportamenti diversi, iniziando dall'età scolare». Inoltre, «È poi necessario investire nella ricerca avanzata, in collaborazione con le Università, gli Enti di Ricerca e il settore privato, superando ogni contrapposizione tra sistema pubblico ed imprese, a favore di una concertazione etica e strategica per promuovere lo sviluppo di vaccini e la predisposizione di calendari vaccinali efficienti ed attuali».

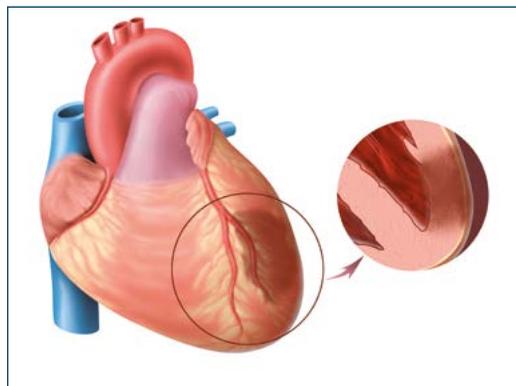
Infine, il Ministro della Salute si sofferma

anche sulla formazione tecnica e scientifica degli operatori sanitari, che dovrà includere la capacità di comunicazione e interazione con l'utenza. Per garantire un'informazione coerente, autorevole e documentata, che arrivi correttamente ai cittadini, «sono opportune e auspicabili anche altre misure innovative, come il monitoraggio dei siti web e dei social network e l'utilizzazione, anche a livello istituzionale, dei social media come strumenti utili per diffondere la cultura vaccinale e prevenire la disinformazione, che, come sappiamo, ha un impatto emotivo spesso devastante nei confronti di genitori e famiglie».

DALLA MEMBRANA AMNIOTICA DELLA PLACENTA CELLULE STAMINALI PER CURARE L'INFATTO DEL MIOCARDIO

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=M+Gnecchi%2C+Stem+Cells+Translational+Medicine+and>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4409033/pdf/stem0033-1187.pdf>



Il gruppo di ricerca diretto dal cardiologo Professore Massimiliano Gnecci, docente dell'*Università di Pavia*, ha dimostrato che è possibile derivare dalla placenta umana cellule staminali di origine fetale che sono in grado di curare il danno da infarto del miocardico. Si tratta di una scoperta nell'ambito della "*Medicina Rigenerativa Traslazionale*" che permette cioè di essere trasferita in modo rapido nell'ambito clinico, creando nuove

tecniche diagnostiche e terapeutiche avanzate.

Due sono esattamente le scoperte del team guidato dal professore Massimiliano Gnecci. Il primo studio, pubblicato nella rivista "*Stem Cells Translational Medicine*", descrive appunto come si possano derivare dalla membrana amniotica della placenta cellule staminali che sono molto simili a quella staminali già intensamente studiate, derivate dal midollo osseo di individui adulti.

Queste cellule fetali hanno importanti vantaggi: essendo più giovani si moltiplicano velocemente e riescono a produrre più molecole che proteggono il cuore e molecole che favoriscono la formazione di vasi sanguigni indispensabili a nutrire il tessuto. Il gruppo pavese è riuscito a dimostrare, con studi nel modello animale, che la sola somministrazione delle molecole prodotte da queste cellule riduce il danno da infarto e migliora la funzione del cuore. I risultati di questo studio pongono quindi le basi per terapie innovative per la cura dell'infarto miocardico, mediante l'utilizzo dei fattori prodotti dalle cellule staminali derivate appunto dalla membrana amniotica della placenta.

Inoltre, lo stesso gruppo di ricercatori ha dimostrato che modificando le cellule staminali con piccole molecole chiamate "microRNA" è possibile migliorarne la loro capacità di differenziare in cardiomiociti, le cellule che costituiscono il cuore.

La possibilità di sostituire la parte di cuore morta in seguito ad infarto, con nuovo tessuto cardiaco generato da cellule staminali, è proprio quello che si prefigge la "*Medicina Rigenerativa Traslazionale*" e la possibilità di poterlo fare con cellule fetali, che non suscitano problemi etici rende la scoperta ancora più interessante.

La speranza del gruppo del professore Gnecci è che questi risultati, riportati sulla rivista "*Stem Cells*", possano aprire la strada verso processi rigenerativi del cuore più efficaci che in passato e curare non solo l'infarto ma anche lo scompenso cardiaco, altra malattia cardiaca molto diffusa, invalidante e gravata da altissima mortalità.

DAL MINISTERO DELLA SALUTE
ITALIANO CONSIGLI PER LA
MOBILITÀ SANITARIA INTERNAZIONALE
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_243_allegato.pdf

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=957&area=Assistenza%20sanitaria&menu=italiani



Il ministero della Salute ha lanciato una brochure (Mobilità Sanitaria Internazionale) e una App «Se parto per...» con diverse informazioni finalizzate a garantire la sicurezza e l'assistenza sanitaria degli italiani all'estero, per vacanza e/o lavoro. La brochure, prodotta in centomila copie e già distribuita a tutte le ASL, spiega come informarsi prima di partire, cosa portare con sé e fornisce informazioni sul progetto *Electronic Exchange of Social Security Information* (EESSI): un sistema informatico che aiuterà le istituzioni che operano nell'ambito della sicurezza sociale dei vari Paesi dell'Unione Europea (UE) a scambiarsi informazioni con maggiore rapidità e sicurezza, come previsto dal Regolamento dell' UE, sul coordinamento dei regimi di sicurezza sociale.

«Se parto per...» è un'evoluzione per mobile dell'applicazione già disponibile e tra le più consultate nel portale del Ministero della Salute da alcuni anni.

«Solo una corretta informazione dei cittadini che si spostano all'interno dei Paesi UE e di qualsiasi altro Paese del mondo – spiegano gli addetti ai lavori - può garantire il pieno esercizio del diritto di circolazione e di soggiorno, in termini di sicurezza sociale, nei Paesi diversi da quelli di origine.»

La App «Se parto per...» nella versione mobile è una guida interattiva che permette a tutti gli assistiti (cioè tutti coloro che sono iscritti e a carico del Servizio Sanitario Nazionale) e a tutti gli operatori sanitari:

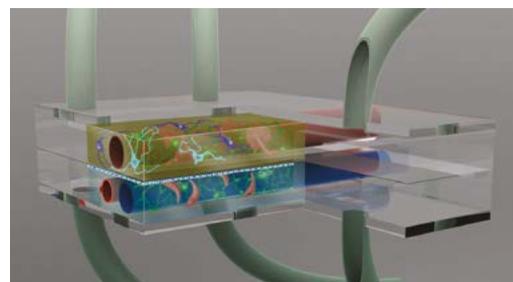
- di avere informazioni sul diritto o meno all'assistenza sanitaria durante un soggiorno o la residenza in un qualsiasi Paese del mondo;
- come ottenere assistenza, a chi rivolgersi e come richiedere eventuali rimborsi;
- consultare la Directory pubblica contenente tutte le istituzioni europee coinvolte nell'erogazione dei servizi di sicurezza sociale (non solo per l'assistenza sanitaria) realizzata da EESSI;
- consultare direttamente la normativa comunitaria e italiana attualmente vigente.

Tutto direttamente dal proprio dispositivo mobile, ovunque ci si trovi e con la possibilità di salvare le ricerche effettuate.

L'App può essere scaricata gratuitamente dai market Google play, Apple, Windows.

MODELLO DI MINI-CUORE ARTIFICIALE
UMANO SU UN CHIP SU CUI SPERIMENTARE FARMACI

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352848/pdf/srep08883.pdf>



Il mini-cuore umano, “*Cardiac microphysiological system (MPS)*”, creato da un gruppo di ricercatori guidato dal Professore Kevin Healy, dell'Università della California a Berkeley, e descritto sulla rivista *Scientific Reports*, potrebbe sostituire l'uso di animali per i test di molti farmaci. Ottenuto su un chip è un organo 'artificiale' creato in 3D usando cellule staminali poste su una piastrina.

na di silicio lunga 3 centimetri e che pulsa come un cuore umano, funzionando come un laboratorio per sperimentare nuove terapie.

Uno dei maggiori problemi per lo sviluppo di farmaci efficaci è la mancanza di modelli animali 'uguali' all'uomo: le differenze biologiche esistenti tra le specie animali non permettono infatti di poter prevedere le reazioni umane a nuovi farmaci.

«Queste differenze - ha spiegato il professor Healy - spesso portano a esperimenti inefficienti e costosi che non forniscono risposte precise circa la tossicità di un farmaco negli esseri umani».

Per lo sviluppo di un farmaco, spiega il ricercatore, sono necessari mediamente 5 miliardi

di dollari, buona parte di questi per lo sviluppo, mentre utilizzare un modello 'umano' (non quindi altri animali) potrebbe ridurre di molto i tempi di sviluppo ed i costi. Il mini-cuore realizzato è stato creato disponendo cellule staminali totipotenti, secondo la struttura tridimensionale dell'organo umano, e una volta 'avviate' iniziano a battere come un cuore 'normale', tra le 55 e le 80 pulsazioni al minuto.

L'organo si mantiene funzionante per alcune settimane, durante le quali è possibile usarlo per testarne gli effetti di diversi farmaci. La stessa tecnica potrebbe essere usata a breve anche per ricreare altri organi come il fegato. ■

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO

<i>Armando Calzolari</i>	Specialista in Cardiologia e Medicina dello Sport
<i>Giuseppe Luzi</i>	Prof. associato di Medicina Interna - Immunologo clinico
<i>Fabio Pierviviani</i>	Specialista in Diabetologia
<i>Giorgio Pitzalis</i>	Specialista in Gastroenterologia e Pediatria
<i>Gabriele Rumi</i>	Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica
<i>Giovanni Stirati</i>	Specialista in Nefrologia
<i>Maria Giuditta Valorani</i>	Research Associate (London, UK)

MEDICINA FISICA E RIABILITAZIONE - PALESTRA MEDICA



FISIOTERAPIA



LINFODRENAGGIO MANUALE VODDER



ONDE D'URTO



GRUPPO SPECIALISTICO SPINALE



HILTERAPIA (LASER AD ALTA POTENZA)



PALESTRA MEDICA



TAPING KINESIOLOGICO



PODOLOGIA E ORTESI PLANTARE



•• BIOS SPA

DIAGNOSTICA SPECIALISTICA PEDIATRICA

UN TEAM DI SPECIALISTI A 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
- NEUROPIEDIATRIA PSICOLOGIA CLINICA DELL'ETÀ EVOLUTIVA
- ODONTOIATRIA
- OFTALMOLOGIA
- ORTOPEDIA
- OTORINOLARINGOIATRIA
- UROLOGIA

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

- ECOGRAFIA
- RADIOLOGIA
- RMN
RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
- TC - TOMOGRAFIA
COMPUTERIZZATA PEDIATRICA