

# DIAGNOSTICA



BIMESTRALE DI INFORMAZIONE E AGGIORNAMENTO MEDICO

N. 4 - 2015



- ▶ **La vitamina D:**  
dal sole alle ossa... e non solo.
- ▶ **Il melanoma:**  
conoscerlo per prevenirlo.
- ▶ **Bambini a tavola:**  
oggi c'è il pesce!



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**

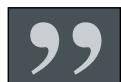
### ■ CENTRI E SERVIZI MULTIDISCIPLINARI

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

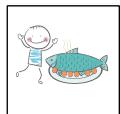
2



## Il varicocele dell'età evolutiva.

*Fabio Ferro*

4



## Bambini, a tavola: oggi c'è il pesce!

*Giorgio Pitzalis*

10



## Un protezione possibile contro il papillomavirus.

*Francesco Leone*

14



## A TUTTO CAMPO

### La celiachia e il dermatologo.

*Dario Didona*

16



## Il melanoma: conoscerlo per prevenirlo.

*Simona Ioculano*

18



## IL PUNTO

### C'è una componente monoclonale nel protidogramma: quando preoccuparsi ?

*Laura Forte*

20



## IMPARARE DALLA CLINICA

### Il ginocchio dell'anziano.

*Ludovico Caperna*

23



## LEGGERE LE ANALISI

### La vitamina D: dal sole alle ossa... e non solo.

*Giuseppe Luzi*

26



## NOVITÀ PER IL MEDICO

### Celiachia: dal DNA alla dieta.

*Paolo Macca - Irene Carunchio*

32



## FROM BENCH TO BEDSIDE

a cura di *Maria Giuditta Valorani*

34

### 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:

*Ludovico Caperna, Irene Carunchio, Dario Didona,*

*Fabio Ferro, Laura Forte, Simona Ioculano,*

*Francesco Leone, Giuseppe Luzi,*

*Paolo Macca, Giorgio Pitzalis, 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

spettanze relative alle immagini delle quali

non sia stato possibile reperire la fonte

Pubblicazione in distribuzione gratuita.

Finito di stampare nel mese di ottobre 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.

## ■ NUOVI TERMINI E CONCETTI PER L'USO DEI FARMACI.

Giuseppe Luzi



Sappiamo bene che da alcuni anni, in una crisi economica che ha comunque aggredito diversi aspetti del welfare, l'esigenza del risparmio è stata ed è il leitmotiv ricorrente per ogni decisione governativa. Uno dei parametri proposto per ridurre la spesa farmaceutica è consistito nell'introduzione dei farmaci generici: per farmaco generico si intende un medicinale che contiene la stessa quantità di principio attivo e presenta la stessa biodisponibilità di un altro di marca con brevetto scaduto. La possibilità di utilizzo di un farmaco "generico" si basa sulla cessazione del periodo di protezione con il quale l'azienda che ha prodotto la molecola originale risulta per un certo numero di anni garantita nel ritorno economico.

Il termine di farmaco "generico" inizialmente non ha avuto una accoglienza graditissima, soprattutto perché lo stesso concetto di "genericità" forniva una sorta di giudizio riduttivo.

Allora nel 2005, con apposita legge, il Ministero della Salute ha proposto la definizione di farmaco **equivalente**. Ma medicinale equivalente o medicinale generico indicano la stessa cosa, cioè definiscono un prodotto che possiede la stessa quantità del principio attivo e ha la stessa disponibilità biologica (biodispo-

nibilità) di un medicinale noto, ovviamente di altra marca, ma con brevetto scaduto. In buona sostanza ci si riferisce esplicitamente o più esplicitamente alla molecola farmacologicamente definita e non al marchio registrato.

Lo scopo, iodevole, è quello di risparmiare. I risultati sono stati abbastanza buoni ma alcuni problemi, come accade con le novità non sono mancati. Spesso di origine psicologica.

Un'altra categoria di prodotti si è inserita in anni recenti a modificare lo spettro delle molecole usate in clinica e a complicare il linguaggio. Ma questa volta le cose sono un po' diverse. Infatti si tratta dei farmaci **biosimilari**.

Un farmaco biosimilare è una versione "alternativa" di un farmaco biologico (identificato come "originatore") già autorizzato per uso clinico quale analogo (attenzione analogo, ma non eguale) per caratteristiche fisico-chimiche, efficacia clinica e sicurezza. È però necessario chiarire il significato di farmaco "biologico".

I farmaci biologici hanno rappresentato una vera rivoluzione in campo biomedico, all'inizio degli anni Ottanta del XX secolo, utilizzando le caratteristiche

del batterio *Escherichia coli*, per mezzo di avanzate tecnologie di manipolazione degli acidi nucleici. Introducendo nell'E. coli uno specifico gene noto, è stato possibile realizzare il vero farmaco biotecnologico. Il successo iniziale si è realizzato grazie alla produzione di insulina.

Dopo questo primo successo sono stati sintetizzati altri farmaci "biologici", alcuni di questi strategici per curare tumori, malattie autoimmuni (per es. l'artrite reumatoide), difetti della coagulazione, etc. La differenza tra prodotto "biologico" rispetto alle altre molecole che potremmo definire tradizionali si caratterizza per due punti essenziali: i farmaci tradizionali hanno un basso peso molecolare e una minore complessità strutturale; i farmaci tradizionali derivano da procedimenti chimici standardizzati e ben riproducibili mentre i farmaci biologici si ricavano da una sintesi che parte da organismi viventi grazie all'impiego di tecniche di ingegneria genetica. I farmaci biologici sono proteine strutturalmente complesse. Vengono progettati per "colpire" uno specifico recettore. Da questa interazione deriva la possibilità di modificare e controllare gli aspetti critici della malattia che si vuole curare.

Tipici farmaci biologici sono gli anticorpi monoclonali, le molecole che consentono terapie geniche, alcuni ormoni. I farmaci biologici sono il risultato di un particolare processo produttivo che ne definisce l'unicità strutturale e l'azione biologica. Il processo di elaborazione assume quindi una valenza critica: questo significa che una molecola, se ottenuta da aziende diverse può caratterizzarsi con modificazioni strutturali che, anche se di pochissimo possono conferire differenti proprietà sia di sicurezza sia di efficacia farmacologica. Partendo da questo assunto ne è derivato il particolare interesse delle diverse autorità istituzionali che hanno la responsabilità di autorizzarne la commercializzazione.

Adesso che è definito il concetto di farmaco biologico vediamo cosa sono i **biosimilari**. Anche in questo caso bisogna fare attenzione al termine impiegato. Un prodotto "biosimilare" è una molecola che possiede caratteristiche biologiche simili al farmaco "originatore". I biosimilari nascono concettualmente sulla base dello stesso principio per il quale si è cercato di produrre farmaci generici o equivalenti. Ma questo primo assunto si ferma qui.

È vero che i farmaci biosimilari servono come "alternativa" al prodotto originatore (al termine del brevetto di utilizzo), ma il confronto tra le due categorie per analogia può portare fuori strada. I biosimilari sono simili, non eguali rispetto all'originale e quindi non dobbiamo considerare il farmaco biosimilare co-

me un prodotto generico/equivalente. Questa piccola differenza, rispetto ai prodotti tradizionali, cambia le regole del gioco. Mentre l'autorizzazione alla vendita dei farmaci generici si ottiene con procedure abbastanza semplici e standardizzate, per i biosimilari si deve tener conto che piccole, anche piccolissime, differenze possono dar luogo a diversità funzionali in termini di immunogenicità, in termini di sicurezza e anche in termini di efficacia terapeutica. Un farmaco biosimilare deve essere pertanto sempre confrontato con il farmaco originatore.

L'Agenzia Medica Europea (EMA – European Medicines Agency) fissa la normativa per l'autorizzazione al commercio dei farmaci biologici. Per quanto premesso, ancora più critico è l'insieme delle procedure che autorizzano i farmaci biosimilari (una gran parte di questi sono anticorpi monoclonali che, essendo proteine, per esempio possono dar luogo a risposte autoimmunitarie).

In diversi ambiti clinici, in particolare quello oncologico (ma non solo), l'introduzione dei prodotti biosimilari ha generato vari problemi. Uno dei più immediati è il seguente. In presenza di un farmaco biosimilare, quando si inizia una nuova terapia, il medico deve portare a conoscenza del malato le caratteristiche proprie del prodotto ed esplicitare le motivazioni della scelta. Nello stesso contesto non è quindi possibile, almeno in prima approssimazione, sostituire il prodotto originatore con il farmaco biosimilare, in base al principio della continuità del trattamento terapeutico. Questo vale anche per il contrario.

Avere in mente questi semplici concetti è oggi importante, sia per dare informazioni corrette e soprattutto aggiornate ai malati, che possono beneficiare dei trattamenti biologici e/o biosimilari, sia per il rispetto delle norme che guidano una buona pratica clinica e, dato non trascurabile, per contenere le implicazioni medico-legali che facilmente possono essere intuite. Per esempio se il passaggio (switch) da un prodotto all'altro induce danni al paziente, potrebbe sempre emergere un atteggiamento "ostile" verso il medico responsabile quando il passaggio da un prodotto all'altro non è ben motivato scientificamente e non è stato esposto al paziente con piena chiarezza e per quali finalità.

Anche nell'ambito del diritto acquisito sappiamo che l'orientamento del giudizio si basa, per il medico, sul dovere di fornire le migliori cure, efficaci e aggiornate, a prescindere dal costo delle medesime, in particolare se il farmaco usato ha lo scopo fondamentale di curare il malato al *miglior delle conoscenze* sulla patologia sottoposta a trattamento. ■

## IL VARICOCELE DELL'ETÀ EVOLUTIVA.

Fabio Ferro



Il 15% delle coppie non è fertile e nel 40-50% il responsabile è l'uomo. La maggior parte dei difetti della spermatogenesi è genetica mentre il ruolo della patologia testicolare e, in particolare, quello del varicocele non è ancora del tutto chiarito. Nella definizione approvata dalla *Consensus Conference Italiana sul Varicocele* (1998) il quadro è descritto come “una patologia caratterizzata dalla comparsa di varici del plesso pampiniforme”. È una definizione puramente descrittiva ma che implica il concetto di stato morboso.

Recenti studi sulla biochimica del seme hanno dimostrato che un'oligo-asteno-teratozoospermia di vario grado, causa o concausa di infertilità, è presente nel 20% circa degli uomini con il varicocele. L'infertilità dipende anche da altri fattori, come il grado della lesione, l'età del soggetto, lo stile di vita e da

fattori non identificabili. Dalla metà del secolo scorso il rapporto tra varicocele e infertilità, e tra la sua correzione e il recupero della fertilità, ha prodotto un enorme numero di lavori clinici e sperimentali che continua a crescere insieme alla confusione che se ne ricava. Ne consegue la presenza di linee guida divergenti.

L'*American Urological Association* e l'*American Society for Reproductive Medicine* raccomandano la correzione del varicocele in presenza di anomalie seminologiche. Il *National Collaborating Center for Women's Health* la ritiene inutile mentre l'*European Association of Urology* considera il problema ancora controverso.

Per semplificare l'approccio clinico possiamo considerare l'esistenza di “due varicoceli”, quello dell'adulto fertile, ipofertile o infertile,

di solito rilevato nello studio dell'infertilità di coppia, e quello dell'età evolutiva, che può essere definito pediatrico in senso stretto, quando diagnosticato prima della pubertà, e adolescenziale quando la sua prevalenza diventa sovrapponibile a quella della popolazione generale (15-20%). Il riscontro di un varicocele aumenta fino al 40% nell'infertilità primaria e raggiunge valori ancora maggiori, fino all'80%, nell'infertilità secondaria. A questi dati, dimostrazione "matematica" della responsabilità del varicocele nell'infertilità, si contrappongono gli studi che non hanno rilevato differenza nella "pregnancy rate" tra soggetti corretti e non corretti, e l'inspiegabile miglioramento del seme nei ripetuti controlli dei non corretti (fenomeno definito "regression toward the mean").

Inoltre, nessuna correlazione è stata dimostrata tra la "pregnancy rate" e i parametri seminologici, quelli ormonali, il grado del varicocele e l'età dell'uomo. Il solo fattore predittivo della possibilità di gravidanza sembra essere l'età della donna. Pertanto, alcuni autori non consigliano la correzione del varicocele se ritenuto l'unica condizione in grado di giustificare l'infertilità. A queste considerazioni se ne oppongono altre che vedono nel varicocele non solo una causa certa di progressivo danno seminologico e ormonale ma che dimostrano, con studi di tipo caso-controllo, come la correzione possa migliorare la qualità del seme soprattutto se praticata nell'adolescente <sup>(1)</sup>. Questi dati sono in accordo con gli studi istologici praticati in soggetti peri-puberali che dimostrano la presenza di lesioni sovrapponibili a quelle rilevate nell'adulto e che progrediscono, irreversibili, con l'avanzare dell'età <sup>(2)</sup>.

In una serie di Oster il varicocele non è stato diagnosticato nella fascia di età tra 6 e 9 anni <sup>(3)</sup>. Nella casistica personale il più giovane paziente aveva l'età di 4 anni e 6 mesi con spiccata familiarità sulla linea materna (12 casi in tre generazioni). Nella tabella 1 è riportata la prevalenza del varicocele su un totale di 28.560 osservazioni con percentuali che variano per la diversa età

media dei soggetti. Il varicocele non è un quadro anatomico e clinico peculiare dell'adulto. È in realtà un problema congenito (fig. 1), con un ruolo



Figura 1

non trascurabile della genetica, e che diventa anatomicamente evidente nell'adolescente. L'incidenza aumenta fino ad oltre il 50% se il varicocele è presente in un parente di primo grado. Gli autori che non hanno rilevato, se non eccezionalmente, la presenza del varicocele sotto i 10 anni non hanno riconosciuto i primi segni premonitori, evidenti anche nella prima infanzia: maggiore lunghezza dello scroto a un'età nella quale il sacco è solitamente "contratto" le gonadi sono fisiologicamente retrattili. Ancora più tipica è l'immagine "bluastro" visibile alla radice dello scroto che si accentua con la manovra di Valsalva o con l'aumento passivo della pressione addominale (fig. 2).



Figura 2

Nella chirurgia del canale inguinale (ernia, idrocele, testicolo non disceso) si può osservare la dilatazione delle vene del plesso spermatico in circa il 10% degli interventi (fig. 3).



Figura 3

Nella laparoscopia diagnostica per gonade destra non palpabile e la sinistra in sede è stata registrata la dilatazione delle vene spermatiche nello scavo pelvico in analogia percentuale <sup>(4)</sup>. Con queste osservazioni si sollecita il controllo adolescenziale. Fin qui gli aspetti certi dell'epidemiologia del varicocele. Più complesso è l'inquadramento anatomico e la definizione degli aspetti patogenetici e delle conseguenze funzionali del varicocele sulla gonade da cui poter ricavare implicazioni cliniche, presupposto per la sua correzione. I testicoli ricevono il sangue da tre arterie e il deflusso ematico è assicurato da altrettante vie venose ma solo la vena spermatica interna dovrebbe essere considerata la maggiore, se non unica, responsabile nel determinismo del varicocele.

Il risultato delle tecniche chirurgiche o radiologiche utilizzate è la prova che è questo il vaso il cui reflusso deve essere interrotto per ottenere una percentuale di risoluzione vicina alla totalità dei casi. Gli aspetti anatomici che giustificano l'assoluta prevalenza del varicocele nel lato sinistro (80-90%) sono la maggiore lunghezza della vena spermatica interna di questo lato rispetto all'opposta e il meccanismo di "nutcracker" del compasso aorto-mesenterico che determina un gradiente pressorio sfavorevole nel segmento

laterale della vena renale dove confluisce la vena spermatica. Il problema delle valvole venose, presenti per alcuni, assenti o presenti ma incompetenti per altri non ha alcun valore eziopatogenetico.

Nella tabella 2 è illustrata la classificazione anatomica di Dubin e Amelar, la più utilizzata internazionalmente, determinante nell'età pediatrica per la decisione terapeutica insieme alla valutazione del volume gonadico, dato che è questo il parametro che meglio definisce il rapporto tra varicocele e disfunzione germinale. Considerata la possibile crescita asimmetrica peri-puberale della gonade sono opportuni ripetuti controlli prima di stabilire un rapporto causa-effetto tra varicocele e ipotrofia testicolare. Nel varicocele di grado maggiore è stato dimostrato con la termografia che l'aumento della temperatura scrotale può avere effetti negativi anche sul testicolo opposto, possibile spiegazione del perché un problema monolaterale possa determinare un danno globale. La risoluzione del varicocele normalizzerebbe la termica scrotale. È ancora discusso il momento iniziale delle modifiche istologiche e funzionali legate al varicocele ed è quindi ancora sfuggente la sua storia naturale. In definitiva vi sono ancora incertezze non solo sulla necessità ma anche sul momento opportuno per il trattamento.

L'impatto del varicocele sulla funzione gonadica è stato valutato utilizzando diversi parametri. Oltre al volume del testicolo sono stati considerati gli esami ormonali e il test da stimolo con il Gn-Rh. Nonostante alcuni ricercatori riferiscano la validità di questa indagine in età pediatrica, l'esperienza condotta dall'autore in 120 pazienti con 57 biopsie non ha dimostrato correlazione tra i livelli ormonali basali e stimolati, l'età dei soggetti, il livello puberale secondo Tanner, il grado del varicocele, il volume gonadico e l'istologia. Fideleff è giunto alla stessa conclusione non avendo riscontrato alcuna relazione tra il grado clinico del varicocele e il risultato del test ormonale mentre Carrillo ha anche sottolineato l'assenza di correlazione tra i livelli di inibina B e lo stadio puberale, la presenza di varicocele monolaterale o bilaterale e l'ipotrofia gonadica <sup>(5,6)</sup>.

Più di recente è stata valutata l'alterazione del plasma seminale. Lo stress ossidativo è una riconosciuta causa di diversi modelli d'infertilità, anche se l'esatto meccanismo molecolare alla base del fenomeno non è stato definito. I pazienti con varicocele mostrano diverse anomalie biochimiche, tra le quali un'alterata distribuzione del coenzima Q tra plasma seminale e cellule germinali. La correzione del varicocele sembra in grado di ridurre queste alterazioni. La maggior parte degli autori sostiene che il recupero volumetrico del testicolo dopo correzione del varicocele sia la dimostrazione dell'efficacia del trattamento. Che la risoluzione del varicocele possa arrestare la progressione delle lesioni è probabile, che la correzione precoce possa essere la giusta profilassi per una lesione altrimenti progressiva e irreversibile sembra accertato, ma è lecito avere dubbi sul reale significato del recupero volumetrico di una gonade ipotrofica. Il rispetto dei vasi linfatici, utilizzando l'approccio microscopico o la correzione radiologica, ha visto ridursi drasticamente il fenomeno del "catch-up growth" e l'idrocele post-operatorio, conseguenza soprattutto della stasi linfatica.

L'aumento di volume della gonade che seguiva frequentemente la legatura "en block" dei vasi spermatici (tecnica di Palomo) la portava a superare quello del testicolo opposto, con parallelo aumento della consistenza, aspetti non compatibili con un reale recupero anatomico. Nella serie di Kocvara, confrontando 104 pazienti sottoposti a correzione laparoscopica con o senza rispetto dei linfatici l'incidenza di idrocele è stata rispettivamente dell'1.9% e del 17.9% e l'ipertrofia testicolare del 2.9% e del 20.1%<sup>(7)</sup>. Anche rispettando i vasi linfatici, la legatura delle vene spermatiche interne non può non determinare un variabile grado di stasi per la riduzione del deflusso venoso che può dare l'impressione di un recupero anatomico della gonade, quale che sia stato l'approccio chirurgico o sclero-embolizzante utilizzato. Limitatamente all'età pediatrica e adolescenziale riteniamo che la bilateralità del varicocele, con il lato destro abitualmente di grado modesto (subclinico o di I grado e rilevabile

solo con indagini strumentali) non sia un'indicazione alla correzione di entrambi i lati. Un modesto reflusso, o un aumento di calibro delle vene del plesso pampiniforme sono presenti durante il ponzamento nella maggior parte degli uomini fertili.

L'interesse per un varicocele di I grado deve essere limitato solo al controllo nel tempo, poiché è stata documentata una progressione verso gradi maggiori in circa un terzo dei casi. Dal momento che solo il 20% degli uomini affetti da varicocele presenterà alterazioni seminologiche, quantitative e funzionali, sembra opportuno aderire alle linee guida che consigliano la correzione del varicocele pediatrico e adolescenziale, in chiave di profilassi, qualora siano stati raggiunti determinati parametri anatomici. Sia per gli aspetti clinici che per le evidenti responsabilità medicolegali non è pertanto possibile ignorare queste indicazioni, o avviare oggi uno studio prospettico randomizzato le cui conseguenze sul gruppo di controllo non sono prevedibili.

Di fatto, una futura ipofertilità o infertilità potrebbe comunque essere ascritta al varicocele anche se dipendente da altre possibili cause, genetiche, ambientali e inadeguato stile di vita (assunzione di sostanze stupefacenti, epididimiti per rapporti non protetti, ecc.). Dato che le linee guida dell'età "pediatrica" sono concordanti sembra opportuno aderirvi.

Al primo posto nelle indicazioni dell'*American Urological Association* vi è l'ipotrofia testicolare. Seguono, in ordine d'importanza decrescente, l'associazione con altre anomalie gonadiche (testicolo non disceso, monorchidia), le alterazioni seminologiche quando valutabili, la discussa bilateralità, la lesione di grado maggiore, la ridotta consistenza della gonade, il dolore, l'anomala risposta al test al GnRh, l'ansia del paziente e della famiglia e il dismorfismo scrotale (Johnson). In genere l'adolescente non è particolarmente interessato al problema della fertilità e, se affetto da personalità "particolarmente diligente" potrebbe andare incontro a uno stato ansioso, con frequenti controlli, che si rifletteranno negativamente sull'equilibrio psicosessuale. L'espe-

rienza dimostra quanto sia di difficile controllo la preoccupazione dei genitori per la fertilità del figlio. È questa, probabilmente, la maggiore causa dell'over-treatment del varicocele pediatrico. Anche nelle linee guida dell'*European Association of Urology*, pur sottolineando i compilatori le attuali controversie sulla necessità o meno di trattare il varicocele dell'uomo infertile, le indicazioni per la correzione nell'età evolutiva si basano sulla dimostrazione della lesione testicolare progressiva a partire dall'adolescenza. Quelle dell'*European Society of Paediatric Urology* riflettono le stesse considerazioni, sottolineando che il varicocele di grado elevato può determinare anche un problema psicologico per l'evidente dismorfismo dell'area genitale.

Anche per la correzione del varicocele sembra opportuno considerare le due categorie, adulta e pediatrica, per via delle dimensioni delle strutture anatomiche coinvolte. Più ridotte sono le dimensioni del testicolo, minori saranno in proporzione quelle dei vasi venosi, dei linfatici e dell'arteria spermatica. L'adulto ipofertile o infertile, sempre che non si decida di ricorrere alla fecondazione artificiale, è spesso avviato alla scleroembolizzazione.

In età pediatrica questo approccio, strettamente operatore dipendente, può essere ostacolato dal ridotto calibro vascolare che rende difficile la progressione del catetere fino alla vena spermatica interna con il rischio di una sua lesione. Eventuali anomalie anatomiche possono ostacolare la procedura aumentando il tempo di esposizione alle radiazioni e il conseguente maggiore rischio neoplastico. La legatura microchirurgica, considerata il "gold standard" nella correzione del varicocele dell'adulto, se praticata a livello inguinale alto ha dimostrato di essere l'approccio più efficace con tasso di recidiva sotto il 2%<sup>(3)</sup>. La sclero-embolizzazione ha il 10% di insuccessi, sommando l'impossibilità di cateterizzare la vena spermatica interna alle recidive.

Con la legatura microchirurgica è virtualmente scomparso l'idrocele post-operatorio e non vi è stata atrofia testicolare in oltre 1000 casi. L'approccio descritto lascia intatto il canale inguina-

le con più rapido recupero post-operatorio delle consuete attività. È un intervento della durata di 20-30 minuti, è praticabile in anestesia generale con blocco loco-regionale senza intubazione, non può avere complicazioni viscerali e vascolari possibili nella legatura laparoscopica, la ferita chirurgica è ridotta e il dolore postoperatorio insignificante. La correzione laparoscopica richiede l'anestesia generale con intubazione, è seguita da una quota significativa di idrocele postoperatorio, ha costi maggiori, ma soprattutto non è esente da complicazioni, anche gravi, non compatibili con un intervento profilattico.

La maggior parte dei lavori sul varicocele che non abbiano come obiettivo i soli risultati dei diversi approcci terapeutici abusano dei termini "dilemma", "enigma", "mito o realtà". Il "non trattamento" del varicocele dell'adulto è privo di rischio se non consideriamo quello dell'aumento dell'età della donna, unico fattore negativo sulla "pregnancy rate", mentre la correzione non ha dimostrato con certezza la sua validità e può essere seguita da complicazioni. La fecondazione assistita è ritenuta da molti la soluzione definitiva dell'infertilità maschile a prescindere dalla causa.

### **Conclusioni.**

Separare il varicocele "pediatrico" da quello dell'adulto semplifica gli aspetti decisionali, se non altro alla luce delle linee guida alle quali si ritiene opportuno aderire. Se si accetta come definizione di varicocele l'abnorme dilatazione del plesso pampiniforme è discutibile che debba esservi compresa nelle indicazioni al trattamento anche una lesione subclinica, rilevabile solo con esami strumentali, e la cui relazione con l'infertilità non è stata provata. Anche se la correzione del varicocele pediatrico ha un valore di profilassi, senza elementi di previsione sulle sue possibili conseguenze, data l'enorme variabilità seminologica genetica si concorda per la correzione di una lesione di grado elevato, soprattutto quando nei rami familiari è presente il varicocele "infertile", nei rari casi sintomatici, nell'associazione con diverse patologie gonadiche e qualora la lesione abbia raggiunto un evidente dismorfismo.

La sola complicazione accettabile nella correzione del varicocele è la recidiva, purché nei limiti dei migliori risultati della letteratura. Non lo sono l'idrocele, virtualmente eliminato con il

rispetto dei vasi linfatici, l'atrofia testicolare, le complicazioni chirurgiche in generale, quelle anestesologiche o relative agli approcci radiologici. ■

Tabella I

### PREVALENZA DEL VARICOCELE NELLA POPOLAZIONE SCOLASTICA ITALIANA

AUTORE	ETÀ (totale)	N. DI OSSERVAZIONI (2° e 3° grado)	VARICOCELE	VARICOCELE
D'OTTAVIO	11 - 16	5177	25.8	12.9
RADICIONI	9 - 16	3748	18.6	8.5
GATTUCCIO	10 - 16	1511	15.6	5.5
SAMBROIA	10 - 14	4526	24.0	-
RUFINI	11 - 15	2225	4.2	23.1
D'AGOSTINO	10 - 18	9861	16.0	-
TROMBETTA	3 - 6 - 9	734	0.5 - 0.8	-
PAPINI	13 - 15	840	15.0	-

Tabella II

### CLASSIFICAZIONE ANATOMICA DEL VARICOCELE SEC. DUBIN E AMELAR

- **SUBCLINICO: NON PALPABILE NÉ VISIBILE ANCHE DURANTE LA MANOVRA DI VALSALVA. È RILEVABILE CON L'ESAME ECO-COLOR-DOPPLER DEI VASI SPERMATICI**
- **GRADO I: PALPABILE NEL CORSO DELLA MANOVRA DI VALSALVA**
- **GRADO II: PALPABILE A RIPOSO MA NON VISIBILE**
- **GRADO III: VISIBILE E PALPABILE A RIPOSO**

#### Bibliografia

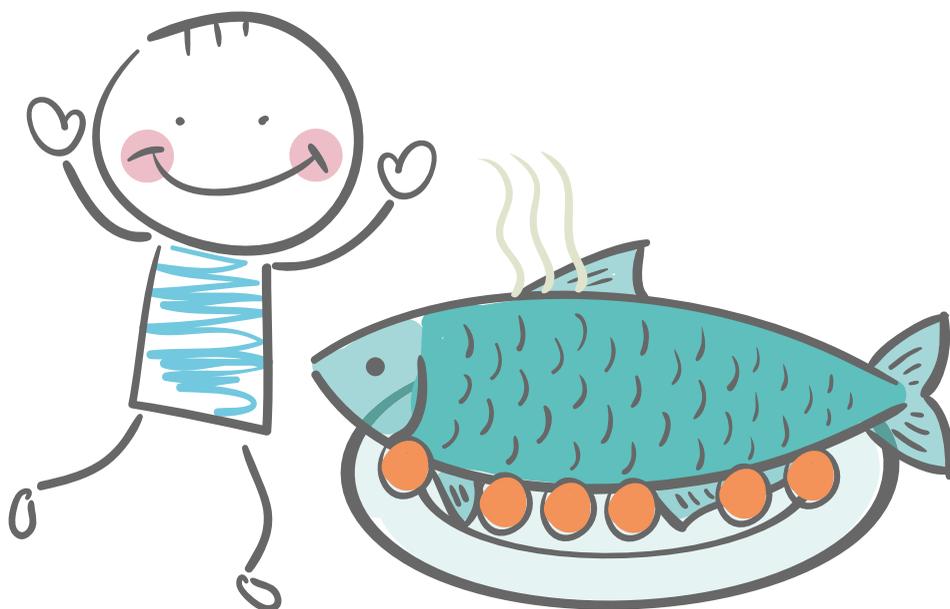
- 1- Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, Mikaye K. Effects of varicocelectomy on testes volume and semen parameters in adolescents: a randomized study. *Nagoya J Med Sci* 1995;58:127-132
- 2- Pozza D et al. Left varicocele at puberty. *Urology* 1983;3:271-274
- 3- Oster J. Varicocele in children and adolescents: an investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5:27-32
- 4- Ferro F, Gentile V. Il varicocele in età pediatrica e adolescenziale. In *Varicocele e infertilità*. Ed. Flati G, Gentile V, Lenzi A. SEU 2006, cap 10, pag 139-148
- 6- Fideleff HL et al. Controversies in the evolution of paediatric-adolescent varicocele: clinical, biochemical and histological studies. *Eur J Endocr* 2000;143:775
- 7- Carrillo A et al. Serum inhibin B levels and the response to gonadotropin stimulation test in pubertal boys with varicocele. *J Urol* 1999;162:875-877

Fabio Ferro è specialista In Chirurgia Pediatrica e Urologia, esperto delle anomalie genitali. Svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Diagnostica Specialistica Pediatrica, coordinato dal prof. Armando Calzolari.

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

## BAMBINI, A TAVOLA: OGGI C'È IL PESCE!

Giorgio Pitzalis



Il pesce è un alimento indispensabile per la crescita ma spesso è poco amato dai bambini. Eppure andrebbe consumato almeno tre volte a settimana per "fare il pieno" dei suoi grassi nobili, gli omega 3. Quindi niente scuse: con queste 10 ricette appetitose anche i piccoli ameranno il pesce!

Il pesce contiene in media 15-20% di proteine di alto valore nutrizionale. E' ricco di sali minerali (fosforo, iodio, fluoro, rame, magnesio, ferro,

zinc, selenio) e di vitamine (vit.A, D, vitamine del gruppo B). I grassi presenti (ac. grassi altamente insaturi) possono ridurre il livello plasmatico di trigliceridi. Il consumo abituale di almeno 3 porzioni settimanali di pesce è sufficiente a garantire una sufficiente protezione contro le malattie cardiovascolari.

I diversi pesci, molluschi e crostacei possono essere suddivisi, in rapporto al contenuto lipidico, in tre categorie:

LIPIDI %	ALIMENTI
<3%	ARAGOSTA, ACCIUGA, BACCALÀ, ORATA, CALAMARO, PALOMBO, GAMBERO, SOGLIOLA, MERLUZZO, TINCA, LUCCIO, RAZZA, SEPIA, POLPO
3-8%	TRIGLIA, CEFALO, DENTICE, SARDE, TROTA, TONNO FRESCO, ORATA
>8%	ARINGA, ANGUILLA, SGOMBRO, TONNO SOTT'OLIO, MERLUZZO O NASELLO BASTONCINI SURGELATI, SALMONE FRESCO

L'**orata**, pesce di scoglio, ha una pelle rosata o rossastra disseminata di macchie e ricoperta da numerose squame. Si prepara in tutte le maniere ma le più semplici sono le migliori. È uno dei pesci più ricchi di proteine (20,7 grammi ogni 100

grammi di prodotto), ha un apporto contenuto di colesterolo (64 mg/100 g) e un livello lipidico di 3,8 grammi/100 g. L'apporto di calorie non è elevato (121 kcal).

**Orata al cartoccio:** (orata filetto 80 g, ½ cipolla, prezzemolo q.b., 1 limone, olio extravergine di oliva 10 g, sale q.b.). Tritate finemente la cipolla e il prezzemolo. Prendete un foglio di carta da forno ponendo sul fondo il trito di cipolla e prezzemolo. Adagiatevi l'orata e salate. Spruzzate con il succo di limone e condite con un filo d'olio. Arrotolate il cartoccio e mettetelo sulla piastra del forno. Fate cuocere per 20 minuti.

**Orata con le melanzane:** (orata filetto 80 g, melanzane 100 g, burro 10 g, mollica di pane 40 g, latte 2 cucchiai, prezzemolo, alloro, ½ cipolla, 1 uovo, olio extravergine di oliva 15 g, sale q.b.). Pulite le melanzane e tritatele finemente. Fate cuocere la cipolla tritata con 1 cucchiaio di olio; aggiungete le melanzane, un po' di prezzemolo tritato e condite con poco sale. Aggiungete poi la mollica che avrete bagnato in un po' di latte e l'uovo sbattuto. Ungete con il burro una pirofila, disponetevi l'orata, cospargetela con le foglie di alloro e mettere in forno per 20 minuti.

Il **palombo** rientra nella grande famiglia degli squali e ha una colorazione uniforme grigia o grigio-bruna sul dorso e bianca sul ventre. L'apporto lipidico è minimo (1,2 g/100g), così come la calorie (80 kcal). Contiene, inoltre, una discreta quantità di niacina (5,6 mg) o Vitamina PP (Pellagra preventive factor). La niacina è essenziale

per la crescita e per la conversione biochimica di carboidrati, grassi e proteine. La pellagra (malattia delle tre "d": demenza, diarrea, dermatite), derivata dalla carenza combinata di niacina e triptofano, consiste in una dermatosi (polsi, gomiti e collo), disturbi nervosi e diarrea, ma anche stomatite, nausea e vomito.

**Palombo alla contadina:** (palombo 60 g, bietola 50 g, aglio, q.b., farina q.b., pomodoro q.b., olio extravergine di oliva 5 g.) Rosolare l'aglio nell'olio. Non appena è biondo aggiungere le bietole già lavate e tagliate a pezzetti. Dopo alcuni minuti aggiungere la salsa di pomodoro e le fettine di palombo. Cuocere per altri 10 minuti con il coperchio.

**Palombo ai funghi:** (palombo già pulito e tagliato a fette 80 g, funghi secchi o freschi (finferle o altro) 20 g, il succo di 1 limone, 1 spicchio d'aglio, una manciata di rosmarino e prezzemolo sminuzzati, olio extravergine di oliva 15 g, sale q.b.). Ammorbidite i funghi secchi in una tazza di acqua calda, quindi scolateli e rosolateli a fuoco lento in un tegame con l'olio per circa 10 minuti; poi scolateli e teneteli da parte. Mettete nel tegame le fette di palombo, salate e lasciate cuocere a fuoco basso per circa 7-8 minuti per parte; a questo punto aggiungete i funghi, versate il succo di limone e lasciate evaporare alzando il fuoco. All'ultimo cospargete con il trito di erbe.

La **sogliola** vive sui fondali sabbiosi del mare. È sempre molto saporita. Esistono moltissime ricette per cucinarla e si presta a tutte le cotture. È un pesce magro con sole 83 kcal ogni 100 g ed un apporto lipidico di soli 1,4 grammi ogni 100

grammi di peso. Minimi sono i grassi saturi (0,18 g) a favore dei polinsaturi (0,79 g).

Buono è anche l'apporto di ferro (0,8 g). Ha la particolarità di apportare il selenio (35 microgrammi) e lo zinco (1,5 mg).

**Rotelle di sogliola:** (filetto di sogliola 80 g, pomodoro maturo 30 g, cipolla 10 g, alloro q.b., prezzemolo q.b., olio extravergine di oliva 5 g). Cuocere per qualche minuto in una padella con l'olio la cipolla a fettine, i pomodori maturi e l'alloro. Tagliate i filetti di sogliola a metà nel senso della lunghezza, arrotolateli su se stessi e fermateli con uno stuzzicadenti. Adagiateli nel sugo di pomodoro e cuoceteli per 20 minuti.

**Sogliola alla mugnaia:** (sogliola 80 g, farina 20 g, burro 10 g, olio extravergine di oliva 10 g, limone, prezzemolo). Lavate e asciugate molto bene i filetti di sogliola; dopo averli infarinati, cuoceteli in una padella antiaderente con l'aggiunta di olio e burro, Rosolate lentamente da ambedue le parti. Appena rosolati, aggiungete succo di limone. Tenete per 2 minuti al fuoco e spolverate con il prezzemolo tritato.

Le **alici** o pesce azzurro è il pesce erroneamente definito "povero". Contiene invece 16,8 grammi di proteine nobili e solo 2,6 grammi di grassi con 61 mg/100 di colesterolo.

È ricco di ferro (2,8 mg) ed è giustamente apprezzato in tutto il bacino del Mediterraneo. Apporta una valida quantità di potassio (278 mg), zinco (4,20 mg) e niacina (14 mg).

**Acciughe con il finocchio:** (5 acciughe fresche ben pulite, 1 spicchio di aglio, abbondanti semi di finocchio, ½ bicchiere di brodo vegetale, 2 cucchiaini olio extravergine di oliva, sale q.b.). Rosolate l'aglio in un ampio tegame ben oliato, quindi disponetevi le acciughe, spolverate di sale. Dopo un paio di minuti aggiungete una manciata di semi di finocchio e il brodo vegetale, lasciate cuocere a fuoco basso, girando le acciughe dopo qualche minuto, con cautela per non romperle. Sono pronte quando il brodo vegetale si è asciugato.

**Sardine alle erbe:** (80 g di sardine pulite, 1 spicchio d'aglio, 60 g di polpa di pomodoro, un mazzetto di foglie di salvia e prezzemolo, aceto di vino bianco, olio extra vergine di oliva, sale q.b.). Lavate le sardine, privatele di testa e lisca e lasciatele asciugare; intanto mettete in una terrina un trito finissimo di aglio, prezzemolo e salvia, condito con olio, aceto, sale. Mescolate e aggiungete la polpa di pomodoro, ben schiacciata con la forchetta e salata. Ungete una teglia e adagiatevi le sardine cosparse con la salsa preparata, infornate a 200°C e lasciate cuocere per 5 minuti dal momento che iniziano a sfriggere.

Il **merluzzo** è uno dei pesci più pescati al mondo. Ha una carne delicata, soda e magra (solo 0,3 grammi di lipidi/100 grammi di prodotto). In Europa si chiama baccalà quando è salato e seccato. Seccato all'aria è detto stoccafisso.

Contiene solo 50 mg/100 grammi di colesterolo, 0,7 grammi di ferro e 71 kcal. Sua caratteristica è l'apporto di selenio (16,5 microgrammi%), di zinco (2 mg%) e di potassio (320 mg%).

**Filetti di merluzzo impanati:** (merluzzo 60 g, patata 50 g, uovo (½), parmigiano 1 cucchiaino, prezzemolo q.b., olio extravergine di oliva 2 cucchiaini, pan grattato 2 cucchiaini). Dopo aver cotto i filetti al vapore, lessate la patata con la buccia. Quando sarà cotta e dopo aver tolto la pelle, schiacciate la polpa con una forchetta, e unitevi il filetto sbriciolato, parte dell'uovo, parmigiano, il prezzemolo tritato finemente e 2 cucchiaini di olio di oliva. Di seguito impanate il pesce con le patate e ponetelo in forno per qualche minuto.

**Crostini di merluzzo:** (2 filetti di merluzzo, 2 filetti di alici sott'olio, 1 spicchio d'aglio, pangrattato, prezzemolo, 1 cucchiaio di olio extravergine di oliva e sale q.b.). Tritate in un pestello i filetti di alici, lo spicchio d'aglio, il prezzemolo e l'olio. Riducete il tutto in crema. Ungete una teglia e adagiatevi i filetti di merluzzo e salate appena; spalmate il pesce con la crema di alici, spolverate di pangrattato e ungete con un filo di olio. Infornate a 200°C per un quarto d'ora e servite ben caldi.

In conclusione, i genitori sono invitati ad avvicinare i propri figli ai sapori tipici del pesce fin dai primi anni di vita. Andare al mercato o, meglio, direttamente al porto per educare alle forme e alle caratteristiche tipiche di ogni specie, è anche questa cultura, da alternare con altre (stadio, cinema, ecc.).

Anche a casa, sarà il caso di cucinare (per quanto possibile) insieme ai nostri figli. I cibi così preparati saranno avversati in minor misura.

Altrimenti continueremo a sapere che il proprio figlio mangia solo i bastoncini di pesce, più o meno cotti al forno. ■



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 PROTEZIONE POSSIBILE CONTRO IL PAPILLOMAVIRUS.

Francesco Leone



L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha di recente aggiornato le schede informative sui papilloma virus umani (HPV), virus presenti in tutto il mondo ed estremamente diffusi. Ad oggi sono noti oltre 120 genotipi di cui 40 sono correlati a patologie del tratto anogenitale e orofaringeo sia benigne sia maligne. I diversi genotipi di HPV sono distinti in basso ed alto rischio di trasformazione neoplastica.

L'associazione di HPV è stata osservata, oltre che con il cancro della cervice uterina, con diversi tipi di cancro a localizzazione anogenitale nell'uomo e nella donna: vulva, vagina, ano e pene; inoltre HPV è stato identificato anche nel cancro dell'orofaringe e della laringe in entrambi i sessi.

Da alcuni anni è in commercio il vaccino che, pur non essendo efficace su tutti i genotipi del virus, rappresenta una potente arma di difesa verso i genotipi 16 e 18 che causano oltre il 70% dei tumori del collo dell'utero e delle lesioni cervicali precancerose. Il Gardasil (Merck) è quadrivalente per i genotipi 6, 11, 16 e 18; Il Cevirax (Glaxo-SmithKline), bivalente, per i genotipi 16 e 18.

In Italia, il Ministero della Salute ha avviato una campagna di vaccinazione gratuita per le ra-

gazze nel dodicesimo anno di età per le quali il vaccino, bivalente o quadrivalente a seconda della scelta regionale, viene somministrato presso i centri vaccinali delle ASL. Alcune regioni hanno esteso l'offerta gratuita della vaccinazione anche ad altre fasce di età. Nella maggior parte delle regioni italiane è inoltre attivo il "prezzo sociale", ovvero la possibilità, per le ragazze e le donne che non rientrano nella vaccinazione gratuita di ottenere la vaccinazione a un prezzo notevolmente inferiore rispetto al prezzo di vendita in farmacia.

Anche la vaccinazione a prezzo sociale viene effettuata presso i centri vaccinali delle ASL. È comunque possibile acquistare privatamente il vaccino in farmacia dietro presentazione della ricetta medica.

Le dinamiche che sono alla base della trasmissione del virus tra gli eterosessuali sono a tutt'oggi argomento di studio e ricerca. Infatti, mentre gli studi sulla popolazione femminile sono estremamente diffusi non è così per quanto riguarda la popolazione maschile. Gli studi condotti sulla popolazione maschile sono limitati e tra l'altro molto spesso non distinguono i maschi affetti da infezioni clinicamente rilevabili dai maschi asintomatici partner di donne HPV positive.

Nelle donne la prevalenza dell'HPV varia con l'età ed è più elevata nelle donne giovani sessualmente attive anche se un secondo picco di prevalenza si osserva nelle donne in prossimità della menopausa o negli anni successivi. Nell'infezione da HPV ha un ruolo importante il sistema immunitario. La maggior parte delle infezioni è transitoria, in una percentuale che varia tra il 70 ed il 90% il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare il suo effetto patogeno.

Infatti a distanza di 18 - 24 mesi dalla prima diagnosi di infezione circa l'80% delle donne si negativizza. La probabilità che il virus persista e possa evolvere è legata al genotipo ed è molto più

elevata per i genotipi ad alto rischio, soprattutto il 16 e il 18, ma è correlata anche ad altri fattori quali l'elevato numero di partner sessuali, l'uso di contraccettivi prolungato, la co-infezione con altri patogeni sessualmente trasmissibili e il fumo di sigaretta.

In Italia si verificano ogni anno circa 3500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e 1500 decessi e in netto aumento sono anche i tumori orofaringei HPV correlati. Tale fenomeno è da imputare a molteplici fattori: sicuramente la precocità dei rapporti sessuali agevola la diffusione del virus. Nell'ultimo decennio in Italia la percentuale degli adolescenti che a 15 anni dichiarano di aver avuto un rapporto sessuale completo è cresciuta dal 20% al 51% per quelli di sesso femminile e dal 28% al 57% tra quelli di sesso maschile. Al tempo stesso gli adolescenti non hanno una adeguata conoscenza delle malattie sessualmente trasmissibili e la loro attenzione è posta sulla contraccezione piuttosto che sulla prevenzione.

In Italia la prevenzione secondaria nelle donne è strutturata in programmi di screening organizzati solo per il cancro della cervice uterina attraverso il Pap test. Il Pap test è un'esame ben noto e individua le lesioni in uno stadio iniziale ed è gratuito per tutte le donne dai 25 ai 65 anni con cadenza triennale. Nella realtà italiana è evidente come negli ultimi 25 anni, anche in virtù della diffusione dello screening si è osservata una riduzione dell'incidenza di mortalità per cervicocarcinoma. Recentemente alcune regioni come la Toscana hanno avviato un programma di prevenzione sostituendo il Pap test con la ricerca in PCR dell'HPV. La diagnosi di infezione da HPV si è molto affinata con l'introduzione dell' HPV screening in biologia molecolare che permette di diagnosticare in tempi rapidi l'infezione con estrema precisione. La genotipizzazione infatti rivela se si è in presenza di un virus ad alto rischio oncogeno o a basso rischio. La diagnosi "precoce" facilita il monitoraggio

dell' infezione e riduce la mortalità.

Nell'uomo non esistono ancora programmi di screening organizzati. È stata dimostrata un'importante associazione tra l'uso continuo del preservativo e una più bassa prevalenza di HPV. Anche se, a differenza delle altre malattie a trasmissione sessuale l'uso del preservativo non elimina completamente il contagio con il virus dell'HPV. Infatti la sua trasmissibilità è anche legata a modalità indirette quali probabilmente il contatto cute-cute, l'auto e l'etero inoculo anche mediante le mani, la biancheria intima e gli oggetti inanimati. Altra forma di prevenzione nell'uomo sembra essere la circoncisione che riduce di circa 3 volte l'insorgenza del cancro del pene.

Da un punto di vista generale sicuramente la vaccinazione assume un ruolo primario seguito dallo screening per l'HPV in tutte le donne sessualmente attive a partire dai 30 anni d'età, ma sono auspicabili anche altri interventi come l'educazione alle pratiche sessuali sicure, l'utilizzo del preservativo, la circoncisione nell'uomo e l'abolizione del fumo del tabacco. D'altra parte, il carattere di malattia a trasmissione sessuale dell'infezione da HPV implica che intervenire con uno o più presidi di prevenzione su uno dei soggetti della coppia o su entrambi i partner ha un impatto positivo nella riduzione della patologia.

La prevalenza dell'infezione da HPV, sia nell'uomo che nella donna, cambia al variare del numero di partner. Tuttavia per l'uomo vi è una scarsa conoscenza della storia naturale dell'infezione da HPV, comunque non sovrapponibile a quella femminile; non è stato fino ad ora messo a punto un sistema di monitoraggio attendibile e validato e vi è una conflittualità dei dati epidemiologici e di concordanza di coppia. Tutte queste motivazioni fanno sì che l'estensione dello screening della vaccinazione nella popolazione maschile potrebbe essere un' ulteriore arma contro la diffusione dell'infezione da HPV. ■

Presso la Bios S.p.A. di Roma in Via D. Chelini 39 si esegue sia la ricerca che la genotipizzazione del papillomavirus.

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

## LA CELIACHIA E IL DERMATOLOGO

Dario Didona



La celiachia è una patologia cronica, immuno-mediata, la cui prevalenza si aggira attorno all'1% nella popolazione generale <sup>(1)</sup>. Rappresenta il classico esempio di patologia in cui genetica e ambiente interagiscono nella genesi di un quadro patologico. Infatti, gli individui geneticamente predisposti sviluppano una serie di manifestazioni sistemiche in seguito al contatto con la gliadina, una frazione del glutine, introdotta nell'organismo tramite alcuni cibi (e.g. pane, pasta, farro, crusca). L'apparato più frequentemente interessato è quello gastro-enterico. Infatti, i soggetti affetti manifestano solitamente diarrea, perdita di peso, dolore e senso di gonfiore addominale.

Anche la cute, essendo l'organo spia per eccellenza del nostro corpo, reagisce in maniera variabile in seguito al consumo di alimenti contenenti glutine. Ben nota è l'associazione tra celiachia e dermatite erpetiforme (DE), che attualmente è considerata la manifestazione extra-intestinale per antonomasia della celiachia <sup>(1)</sup>. Questa dermatosi dall'aspetto variegato è caratterizzata da papule (fig 1), placche orticarioidi (fig 2), vescicole e bolle intensamente pruriginose, localizzate simmetricamente in zone tipiche, come le natiche, i gomiti, le ginocchia, la nuca e la superficie estensoria degli

arti. Il rapporto tra DE e celiachia è di 1:8 e solitamente la celiachia compare prima del quadro cutaneo <sup>(2)</sup>. La diagnosi di certezza viene fornita dall'esame istologico con immuno-fluorescenza diretta, che solitamente evidenzia la presenza di un deposito granulare di IgA all'apice delle papille dermiche. La terapia si basa sulla dieta priva di glutine e sull'assunzione del dapsone, un antibiotico comunemente utilizzato per trattare la lebbra. Anche la psoriasi, una tra le più comuni dermatosi in assoluto, sembrerebbe avere un legame con la celiachia.

Sebbene non ci siano dati univoci nella letteratura scientifica, recenti studi hanno evidenziato una maggior prevalenza di psoriasi nei soggetti celiaci rispetto alla popolazione generale <sup>(3)</sup>. Inoltre, alcuni studi hanno riportato un miglioramento del quadro psoriasico in seguito a regime dietetico privo di glutine <sup>(4)</sup>. Tra le teorie proposte per spiegare queste evidenze scientifiche, spiccano il possibile ruolo patogenetico dei linfociti T CD4+ e l'anomala permeabilità del piccolo intestino, frequentemente riscontrata in entrambe le patologie <sup>(5)</sup>.

L'associazione tra orticaria cronica e celiachia è ancora dibattuta. Tuttavia, sebbene i meccanismi



**Figura 1** Gruppi di papule intensamente pruriginose, distribuite bilateralmente. I gomiti sono una delle zone tipicamente colpite dalla patologia.



**Figura 2** Tipiche lesioni orticarioidi localizzate sul gluteo. Anche la regione glutea è una delle sedi tipiche della patologia.

patogenetici delle due malattie siano differenti, è stato evidenziato che una dieta priva di glutine può favorire il controllo delle lesioni dell'orticaria (6). Nonostante questo, l'unico studio condotto sul possibile legame tra le due patologie non ha evidenziato alcun aumento del rischio di celiachia nei pazienti con orticaria cronica (7).

Un altro argomento ancora dibattuto è il possibile legame tra celiachia e dermatite atopica (DA). Non esistono prove schiaccianti a favore di una associazione certa tra le due patologie. Tuttavia, è stata riportata una maggiore prevalenza di fenomeni di atopìa (e.g. asma, rinite allergica) nei soggetti affetti da celiachia (8).

Tra le condizioni dermatologiche che risultano essere classicamente associate alla celiachia vi è l'alopecia areata (AA), patologia di natura autoimmune con decorso del tutto imprevedibile.

In realtà, i casi di associazione tra le due patologie descritti in letteratura sono pochi. Tuttavia, questi casi si sono dimostrati particolarmente severi dal punto di vista clinico e difficili da trattare. Inoltre, è stato riportato che alcuni soggetti con AA sottoposti a dieta priva di glutine hanno ottenuto una guarigione completa del quadro cutaneo, senza sviluppare recidive (9).

In conclusione, sebbene la dermatite erpetiforme sia ormai considerata la manifestazione cutanea per eccellenza della celiachia, può risultare utile, al fine di un corretto inquadramento diagnostico, sottoporre ad indagini specifiche per la celiachia (e.g. anticorpi anti-transglutaminasi, anticorpi anti-gliadina deamidata) anche i soggetti affetti da alcune patologie dermatologiche potenzialmente associate alla celiachia, specialmente in quei casi che risultano difficili da trattare. ■

#### Bibliografia

1. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 Suppl 1):S87-91.
2. Fry L. The falling incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 2011; 165:229.
3. Montesu MA, Dessi-Fulgheri C, Pattaro C et al. Association between psoriasis and coeliac disease? A case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91:92-93.
4. Cardinali C, Degl'innocenti D, Caproni M et al. Is the search for serum antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase meaningful in psoriatic patients? Relationship between the pathogenesis of psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 2002; 147:187-188.
5. Caproni M, Bonciolini V, D'Errico A et al. Celiac disease and dermatologic manifestations: many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012:952753.
6. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3:363-368.
7. Gabrielli M, Candelli M, Cremonini F et al. Idiopathic chronic urticaria and celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2005; 50:1702-1704.
8. Zauli D, Grassi A, Granito A et al. Prevalence of silent coeliac disease in atopics. *Dig Liver Dis*. 2000; 32:775-779.
9. Naveh Y, Rosenthal E, Ben-Arieh Y et al. Celiac disease-associated alopecia in childhood. *J Pediatr*. 1999; 134:362-364.

Presso la Bios S.p.A. di Roma in Via D. Chelini 39 si eseguono tutti gli esami di laboratorio utili alla diagnosi della celiachia.

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

## IL MELANOMA: CONOSCERLO PER PREVENIRLO.

Simona Ioculano

Il melanoma è un **tumore maligno ad alta aggressività** che si sviluppa dal melanocita, la cellula responsabile della produzione della melanina, pigmento che determina il colore della nostra pelle e dei nostri nei. Esso può originare sia dal melanocita dell'epidermide o del derma, sia dai nevi melanocitari congeniti o acquisiti (20-50% dei casi) e, in particolare, dai nevi atipici. Il melanoma rappresenta la terza neoplasia più frequente in Italia, facendo registrare nel 2014 quasi 11mila nuovi casi.

Quasi sempre questo tumore attraversa una fase di crescita radiale piuttosto lunga alla quale segue una fase di crescita verticale generalmente molto rapida. Fanno eccezione i cosiddetti melanomi nodulari d'emblee' che rappresentano il 15% circa dei casi e hanno, da subito, la crescita verticale. Queste ultime forme, generalmente molto aggressive, interessano perlopiù la testa, il collo e il dorso, pur essendo possibili in altre sedi.

Purtroppo, nonostante le numerose campagne di prevenzione ed informazione messe in atto negli ultimi anni sia nel nostro Paese sia in buona parte del resto del mondo, **l'incidenza del melanoma continua ad aumentare.**

Negli uomini si registra un aumento del 3,6%/anno e nelle donne del 3,7%/anno. Si assiste inoltre a un sempre maggiore interessamento delle fasce d'età più basse, dato in contrasto con le statistiche dei decenni passati. I più recenti dati Istat (2011) indicano in 1.807 i decessi per melanoma nel nostro Paese (1054 fra gli uomini e 753 fra le donne).

Questi dati si spiegano, quasi certamente, con le **abitudini di vita** ma anche con nuovi **fattori ambientali e genetici**. Tra le prime va annoverata l'aumentata esposizione ai raggi UV sia naturali (sole) sia artificiali (lampade abbronzanti). Tra i fattori ambientali un ruolo predominante ha sicuramente il "buco" nell'ozonofera e, secondo alcuni studi recenti, anche l'esposizione ad altri tipi di radiazioni.

Queste abitudini scorrette, sommate spesso ma non sempre alla **predisposizione familiare** (altri casi di melanoma in famiglia) e al fototipo chiaro, determinano, secondo dati scientifici sempre

più copiosi, l'aumento dell'incidenza che è stato osservato. Purtroppo il melanoma resta, ad oggi, un **tumore molto temibile per la sua aggressività** ma, a differenza di altri tipi di neoplasia, presenta l'indubbio vantaggio di consentirci un ottimo standard di **prevenzione** attraverso l'abbinamento della visita clinica specialistica all'**esame videodermatoscopico in epiluminescenza**.

Questo esame, comunemente ma impropriamente noto come "mappa dei nei", si realizza attraverso l'uso di una luce apposta sulla cute che, mediante un sistema di lenti di ingrandimento collegate a una telecamera e infine ad un monitor, consente di osservare la struttura delle singole lesioni.

Questo sistema permette di stabilire se i nei oggetto di studio sono a rischio di sviluppo di melanoma o meno e, quindi, di eseguire l'asportazione chirurgica delle lesioni dubbie o pericolose prima che queste degenerino o, in alternativa, di riconoscere e asportare melanomi in fase di sviluppo molto iniziale che non si sarebbero, altrimenti, potuti individuare a occhio nudo [fig. 1].



**Figura 1** Nevo displastico di Clark con displasia di grado severo ed iniziali focolai di degenerazione melanomatosa in situ in paziente di sesso femminile di 40 anni.

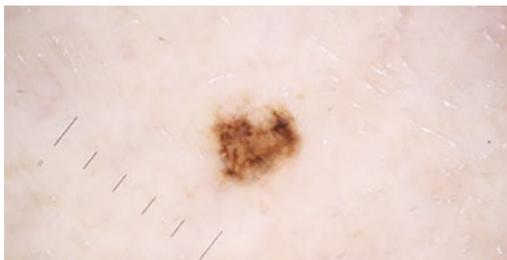
I melanomi vengono distinti in base alla prognosi in:

- melanomi *in situ* (neoplasia intraepidermica) [fig. 2, 3];
- melanomi *sottili* (neoplasia che supera la m. basale con spessore entro 1mm sec. Breslow);
- melanomi *spessi* (neoplasia con spessore >1mm sec. Breslow).

La prognosi dei melanomi in situ, dopo exeresi



**Figura 2** Melanoma in situ del tronco in paziente di sesso maschile di 40 anni.



**Figura 3** Melanoma in situ della gamba in paziente di sesso femminile di 65 anni.

chirurgica, è molto favorevole, con una sopravvivenza di quasi il 100% a 10 anni.

La sopravvivenza in caso di melanoma sottile, è del 95% circa a 5 anni e dell'87% a 10 anni. Per il melanoma spesso la sopravvivenza scende proporzionalmente all'aumentare dello spessore dello stesso al momento della diagnosi. In caso di spessore superiore ai 4mm sec. Breslow, la sopravvivenza va dal 67,4% a 5 anni al 57,9% a 10 anni.

Appare, dunque, evidente quanto sia **fondamentale che il paziente si rivolga al dermatologo** laddove esistano lesioni dubbie all'osservazione del medico curante e assolutamente prima che queste presentino modifiche rilevanti che, molto spesso, corrispondono già ad una evoluzione del neo in melanoma.

La terapia del melanoma in fase avanzata è ancora oggi una sfida difficile. Infatti esso, nella fase metastatica, fa registrare alti tassi di mortalità; tuttavia nuovi trattamenti di **immunoncologia** puntano a "riarmare" il sistema immunitario allo scopo di combattere il tumore. Il recente Congresso della *Società Americana di Oncologia Clinica* (ASCO) tenutosi a Chicago ha sancito che l'immunoncologia è la nuova arma a nostra disposizione per il trattamento anche di questo tumore e che essa si affianca, a pieno titolo, a terapie tradizionali come chirurgia e chemioterapia.

Sulla scorta dei risultati già molto buoni ottenuti nelle sperimentazioni eseguite con gli anticorpi monoclonali in monoterapia, l'*ipilimumab* e il *nivolumab*, che attivano il sistema immuni-

tario contro il tumore, i ricercatori hanno messo a punto uno studio che ha combinato, insieme, i due farmaci. Entrambi, infatti, stimolano il sistema immunitario, agendo in momenti diversi della risposta immunitaria, contro molecole differenti, il CTLA4 per l'*ipilimumab* e il PD1 per il *nivolumab*. L'efficacia della combinazione dei due farmaci è tale da consentire di raggiungere il 55% di risposta rispetto al 40% raggiunto in regime di monoterapia.

Il futuro della terapia del melanoma in fase metastatica è, dunque, nella combinazione di più farmaci immuno-oncologici, in grado di offrire a questi pazienti opzioni di maggiore efficacia. Un'altra frontiera della terapia del melanoma oggi allo studio è rappresentata dall'uso di un virus erpetico che, privato del gene che causa l'herpes, viene modificato con l'aggiunta di un altro gene che agisce stimolando la risposta immunitaria: T-Vec.

Il virus così modificato entra nelle cellule tumorali e le distrugge, stimolando al tempo stesso l'organismo a combattere il cancro. Ad oggi l'arma più efficace contro il melanoma resta la **prevenzione**, resa particolarmente agevole, nella maggior parte dei casi, dall'accessibilità delle lesioni da studiare.

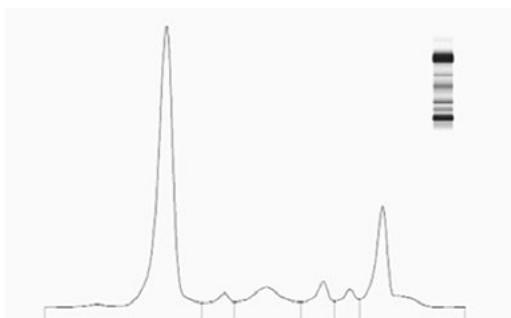
Se questa viene affidata a specialisti dermatologi con esperienza nello studio delle lesioni melanocitarie, raggiunge elevati livelli di successo consentendo, nel contempo, un notevole risparmio di asportazioni improprie di nei. ■

La dott.ssa Simona Ioculano, specialista in Dermatologia e Venereologia, è consulente presso la Bios SpA e Fisiobios srl del servizio di Dermatologia.

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

## ■ C'È UNA COMPONENTE MONOCLONALE NEL PROTIDOGRAMMA: QUANDO PREOCCUPARSI ?

Laura Forte



**ELETTROFORESI DELLE SIEROPROTEINE**

**Cosa è una “componente monoclonale”.**

La componente monoclonale (CM) di incerto significato MGUS (dalle iniziali in lingua inglese *Monoclonal Gammopathy of Indetermined Significance*) è un’alterazione di laboratorio delle immunoglobuline che in alcuni casi con l’età può trasformarsi verso forme di malattia tumorale come il mieloma multiplo e la macroglobulinemia di Waldeström, spesso a partire dai 50 anni di età <sup>(1,2)</sup>. Il rischio di sviluppare a partire da

una CM una malattia come il mieloma multiplo, la macroglobulinemia di Waldeström’s, l’amiloidosi o una malattia linfoproliferativa è variabile, ma si aggira in media intorno all’1 % annuo <sup>(3)</sup>.

La CM identifica le gammopatie monoclonali. Le gammopatie monoclonali sono un gruppo di malattie caratterizzate da questo marker di laboratorio che dimostra la loro origine linfoide. Esse provengono dalla proliferazione di plasmacellule nel midollo osseo e quasi sempre sono identificate dalla produzione di immunoglobuline monoclonali nel siero.

Le immunoglobuline hanno tutte la stessa catena leggera (kappa o lambda) e pesante (gamma, alfa, mu, delta, epsilon) e la stessa regione ipervariabile. Per tale ragione si definiscono clonali e sono specifiche per ogni paziente. Si può dire che costituiscono un marcatore precoce di evoluzione della malattia. Dal punto di vista laboratoristico per diagnosticare una componente monoclonale devono esserci 3 criteri:

- componente monoclonale nell’elettroforesi

proteica minore o uguale a 3 gr/dl;

- percentuale di plasmacellule midollari minore o uguale al 10%;
- assenza di anemia, insufficienza renale, ipercalcemia, lesioni litiche dello scheletro, infezioni batteriche ricorrenti.

Abitualmente le immunoglobuline sono policlonali e il loro aumento dipende dalla risposta ad infezioni e malattie infiammatorie; nel caso di una componente monoclonale essa è sempre dovuta a una espansione di un singolo clone di plasmacellule indefinita o di origine neoplastica. La diagnosi di componente monoclonale prevede che non ci siano altri segni e sintomi di malattia<sup>(4,5)</sup>. Tuttavia essa può essere un segno associato ad altre malattie, alcune più gravi altre meno, che per essere diagnosticate richiedono altri approfondimenti diagnostici.

Tra le patologie che possono essere associate a una componente monoclonale vi sono i linfomi maligni. Tra questi ricordiamo i linfomi di Hodgkin e non Hodgkin, leucemie linfocitiche e mieloidi croniche e acute, leucemia a cellule capillate, sindrome di Sezary, micosi fungoide, malattia di Von Willebrand, mielodisplasie, policitemia vera, trombocitemia essenziale, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sclerodermia e polimialgia reumatica, malattie neurologiche come miastenia gravis e atassia teleangectasia, disordini dermatologici rari, endocrinopatie, condizioni di immunosoppressione in caso di trapianto d'organo. La componente monoclonale (CM) è rilevata spesso in occasione di controlli ematici di routine od occasionali (per es. in corso di check up annuali).

Gli accertamenti indispensabili per definire clinicamente una CM sono i seguenti: esame emocromocitometrico con formula, dosaggio di calcemia e creatininemia, valutazione delle proteine sieriche e urinarie, dosaggio delle proteine totali sieriche ed elettroforesi, proteinuria sulle urine delle 24 ore, immunofissazione sierica e urinaria. Inoltre è necessario effettuare un aspirato midollare, se la componente monoclonale è maggiore o uguale a 1.5 g/dl, una radiografia dello scheletro in toto o una scintigrafia ossea per escludere la presenza di lesioni osteolitiche.

**La MGUS può essere un segno di evoluzione di malattie associate o neoplastiche.**

In questi casi sebbene la causa scatenante sia

sconosciuta si è visto che sono presenti alterazioni genetiche, aumento della produzione di citochine e contatto con agenti infettivi. Questi fattori possono essere importantissimi nella trasformazione della componente monoclonale in mieloma.

Sono state descritte con maggiore frequenza alterazioni genetiche come le traslocazioni 11:14, 4:14, 14:16 e quelle coinvolgenti i geni codificanti le catene pesanti per le immunoglobuline (IgH), nonché la delezione del cromosoma 13 (delta 13). Alcune di esse sono correlate con una cattiva prognosi. Un fattore importante di progressione della componente monoclonale verso il mieloma è l'attivazione degli osteoclasti e l'inibizione dell'attività degli osteoblasti. Numerosi fattori di crescita (citochine) come l'interleuchina IL-1 (prodotta in eccesso dalle plasmacellule), l'IL6, il Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , il recettore per l'attivatore del fattore nucleare  $\kappa$ - $\beta$  (RANKL) e la proteina infiammatoria 1  $\alpha$ q (MIP-1 $\alpha$ ) sono stati indentificati come responsabili dell'evoluzione neoplastica.

È importante ricordare che nel mieloma multiplo è presente un incremento dell'angiogenesi. È probabile che nelle MGUS si sblocchi l'angiogenesi con aumento della crescita cellulare ed evoluzione nella parte maligna.

#### **Considerazioni pratiche.**

Una volta effettuata la diagnosi di componente monoclonale si possono dosare le immunoglobuline, la proteinuria di Bence Jones e controllare emocromo, calcemia, creatininemia. In caso vi siano oltre alla CM dei segni e sintomi clinici come l'anemia, l'ipercalcemia, l'aumento della creatinina, il dolore osseo, le infezioni ricorrenti è necessario valutare la componente monoclonale come indicatore di evoluzione verso il mieloma multiplo.

#### **Come monitorare una MGUS.**

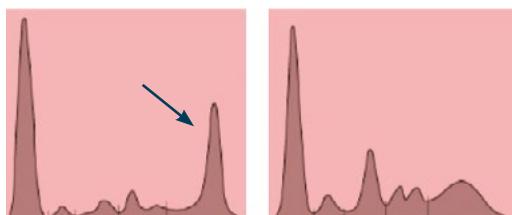
Fondamentale è prevedere un controllo del protidogramma in modo da valutarne precocemente le eventuali alterazioni<sup>(6,7)</sup>. Almeno ogni 6 mesi dalla diagnosi effettuare un controllo della componente monoclonale in quanto la sua modificazione comporta un rischio aumentato di progressione verso una trasformazione in mieloma. Tale rischio si può quantificare in base al valore assoluto della componente monoclonale. Se il rischio è basso si può prevedere un monitoraggio ogni 1-2 anni, se il rischio è intermedio o alto ogni 6 mesi. Il tipo di componente monoclonale anch'esso conta

in quanto se di tipo IgA o IgM ha più probabilità di evolvere rispetto al tipo IgG. Un altro valore importante è il monitoraggio delle catene leggere libere  $\kappa$  e  $\lambda$ . Il rapporto tra catene leggere libere  $\kappa$  e  $\lambda$  se presenta valori al di sotto di 0.26 o al di sopra di 1.26 indica i casi a rischio di espansione clonale. Devono pertanto essere monitorati a vita dai 6 mesi a una volta all'anno a seconda del rischio clinico. In conclusione l'esame del protidogramma effettuabile semplicemente mediante un prelievo di sangue può permettere precocemente una diagnosi che altrimenti rimarrebbe silente fino alla comparsa di sintomi clinici ben più gravi.

È necessario che in occasione del riscontro di una gammopatia monoclonale al **protidogramma elettroforetico** [vedere immagine sotto] la persona interessata venga informata con chiarezza e che venga spiegata con parole semplici la natura

del problema riscontrato; si tratta di una patologia della quale deve rendersi ben conto e che, sia per gli opportuni accertamenti a breve termine (immunofissazione) sia per le eventuali ulteriori fasi di indagini diagnostiche, è necessario che il soggetto interessato venga inviato a effettuare una **visita ematologica**.

In questo ambito specialistico verrà decisa la strategia di sorveglianza e monitoraggio o si prenderanno le altre decisioni del caso. Poichè la MGUS si riscontra prevalentemente in età avanzata (5% delle persone che hanno oltre i 70 anni, 3% circa dei cinquantenni, raramente nei ventenni) e ha un'evoluzione in forma grave assai rara mentre da un lato si deve tranquillizzare il soggetto interessato, dall'altro non si deve minimizzare il problema, invitando la persona a proseguire nel tempo il corretto monitoraggio. ■



**Protidogramma con gammopatia monoclonale (freccia) [A] e senza gammopatia monoclonale [B]**

#### Bibliografia

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Blood* 2012; 120(22):4292-5.
2. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-7.
3. Owen RG, Pratt G, Auer RL, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014;165(3):316-33.
4. Kyle RA, Buadi F, Rajkumar SV. Management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Oncology* 2011;25(7):578-86.
5. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, de Larrea CF. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2008 ;22(9):1651-7.
6. Fouquet G, Amouzou K, Renaud L, et al. Monoclonal gammopathies of undetermined significance do not systematically require a specialized consultation *Rev Med Intern* 2015 Jul;36(7):444-9.
7. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *Eur J Haematol*. 2013 Oct;91(4):356-60.

La dott.ssa Laura Forte, specialista in Ematologia, svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Ematologia.

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

## IL GINOCCHIO DELL'ANZIANO: STRATEGIE PER PROLUNGARE LA “VITA” DELL’ARTICOLAZIONE ED EVITARE LA PROTESI.

Ludovico Caperna



Con i progressi della medicina si è riusciti ad ottenere un significativo aumento delle aspettative di vita. A questo effetto indubbiamente positivo fa da contraltare il fatto che l'aumentata longevità comporta una maggiore usura delle articolazioni, specialmente quelle da carico. Nello specifico il ginocchio risulta essere un'articolazione particolarmente predisposta all'usura che si rende evidente tanto più si va avanti con l'età. La manifestazione patologica di questa usura è l'artrosi.

*L'artrosi del ginocchio* è una patologia degenerativa caratterizzata dal consumo della cartilagine articolare che comporta una deformazione dell'articolazione e la comparsa progressiva di *dolore*. La cartilagine articolare è un tessuto “nobile” che ricopre le superfici articolari.

Nel ginocchio questa ricopre il femore e la tibia nelle porzioni dei condili femorali e del piatto tibiale. Questo tessuto una volta consumato non può essere rigenerato dal corpo umano. La funzione della cartilagine è quella di diminuire l'attrito a livello dell'articolazione e fare da “cuscino” protettivo. L'aspetto di una normale superficie articolare è assimilabile a quella di una palla di biliardo in quanto perfettamente liscia e morbida al tatto per attutire il carico. Traumi al ginocchio o la semplice usura dovuta all'età consumano la cartilagine ed espongono il sottostante osso subcondrale il quale non è perfettamente liscio ed è di consistenza dura. Questa esposizione dell'osso subcondrale comporta la comparsa del *dolore* e il rapido peggiorare dello stato artrosico.

La sintomatologia che accompagna l'artrosi del ginocchio è caratterizzata principalmente dalla comparsa progressiva del *dolore* che ha una caratteristica definita in tre tempi: è forte a riposo, diminuisce nei primi passi e aumenta progressivamente con la distanza percorsa. I pazienti riferiscono la comparsa di una limitazione funzionale dovuta al *dolore*. Sintomi associati possono essere la comparsa di limitazione all'articolari e il presentarsi di una tumefazione.

Il *dolore* in ogni caso rimane il sintomo principale e determina il tipo di trattamento. Per effettuare diagnosi di artrosi al ginocchio occorre che un medico ortopedico esegua un esame *clinico* obiettivo dopo aver effettuato un'adeguata raccolta dei dati anamnestici del paziente. Dal punto di vista strumentale l'esame cardine è la *radiografia sotto carico* delle ginocchia in due proiezioni. La risonanza magnetica è un esame di seconda scelta in quanto non fornisce una chiara visualizzazione della componente ossea.

Il sintomo che determina il tipo di trattamento è il *dolore*. La quantità di *dolore*, la durata, le modalità di comparsa e la limitazione funzionale connessa a questo sintomo sono i fattori che devono essere tenuti in considerazione per decidere quale tipo di trattamento effettuare. Essendo una patologia degenerativa non è possibile "guarire" dall'artrosi.

La maggior parte dei trattamenti infatti mira a rallentare o bloccare la progressione della malattia per evitare l'approccio definitivo che consiste nella protesi di ginocchio. Importante è ricordare che il *dolore* non sempre è correlato con la gravità del quadro radiologico. Quindi anche in presenza di una radiografia che mostri un'artrosi avanzata è il *dolore* che deve guidare l'ortopedico verso la scelta del trattamento da utilizzare.

Una prima linea di difesa per arginare la progressione dell'artrosi è la ginnastica sotto forma di fisioterapia. Mantenere un buon tonotrofismo muscolare e un'accettabile articolari è fondamentale per alleviare i sintomi e ritardare la progressione dell'artrosi.

Molto spesso infatti il *dolore* è dovuto ad una rigidità all'estensione con conseguente alterazione del carico. Il ginocchio di conseguenza durante il passo ha bisogno di avere un'estensione completa per scaricare correttamente il peso.

Lo stretching dei muscoli flessori aiuta a ripristinare una corretta estensione del ginocchio mentre un buon tonotrofismo muscolare da un sostegno importante al ginocchio. Il primo tentativo deve essere sempre quello di un ciclo di fisioterapia, specialmente per artrosi di grado iniziale e con *dolore* lieve.

Negli ultimi venti anni sono state descritte innumerevoli terapie volte a ridurre il *dolore* e ritardare il progredire dell'artrosi. Quella maggiormente proposta dagli ortopedici è la terapia infiltrativa con acido ialuronico. Purtroppo mancano chiare evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia di questo tipo di trattamento. Nel 2013 l'*American Academy of Orthopedic Surgeons* ha eliminato dalle proprie linee guida questo tipo di trattamento in quanto non supportato da risultati clinici. Recentemente la ricerca si è spostata verso altri tipi di terapie infiltrative. L'infiltrazione con gel piastrinico o con fattori di crescita (chiamata tecnicamente infiltrazione di PRP) è argomento attuale di dibattito scientifico.

Purtroppo anche in questo caso sembrano mancare risultati clinici soddisfacenti. Tuttavia le diverse tecniche di preparazione e la mancata omologazione di questo tipo di trattamento non consentono di esprimere un giudizio definitivo sulla sua validità. Una terapia sicuramente efficace è l'infiltrazione con cortisone. L'artrosi infatti spesso comporta una infiammazione dei tessuti molli periarticolari, responsabile per buona parte del *dolore* artrosico. La sinovite (infiammazione della sinovia articolare) è un riscontro frequente quando si operano pazienti affetti da artrosi al ginocchio.

Per questo tipo di infiammazione il cortisone può avere un importante effetto antinfiammatorio risolvendo la sintomatologia. Se l'indicazione ad effettuare questo tipo di infiltrazione è corretta il trattamento risulta particolarmente efficace. È raccomandabile in caso di *dolore* localizzato ma può anche essere effettuata per via intrarticolare.

Quando i trattamenti conservativi (prevalentemente ginnastica e infiltrazioni di cortisone) non ottengono risultati e il *dolore* continua a limitare fortemente il paziente, è necessario ricorrere ad un intervento chirurgico. L'artrosi di grado iniziale è generalmente localizzata ad uno dei due compartimenti del ginocchio. In caso di ginocchio varo (fig. 1) è interessato il compartimento mediale mentre in caso di ginocchio valgo il compartimento laterale. L'artrosi inoltre provoca una deformità progressiva dell'articolazione con lo spostamento dell'asse di carico dalla posizione centrale del ginocchio (condizione fisiologica e ideale per la normale fisiologia articolare) verso la porzione mediale o laterale. Una prima alternativa chirurgica è quella di effettuare un *osteotomia tibiale valgizzante*. L'intervento, indicato in caso di ginocchio varo con artrosi di lieve-media entità, sposta l'asse di carico dalla porzione mediale usurata verso la porzione laterale ancora sana. La procedura implica un taglio a cuneo effettuato sull'osso a livello della tibia che viene poi stabilizzato con placca e viti. L'intervento richiede una buona esperienza chirurgica ed è gravato da alcune difficoltà tecniche ma consente di ritardare sensibilmente l'intervento di protesi al ginocchio. Un altro intervento che allunga la vita del ginocchio è la protesi *monocompartimentale*. Si tratta di applicare piccole componenti

protesiche a livello della parte maggiormente usurata del ginocchio.

È raccomandato in caso di artrosi di grado iniziale. Quando l'artrosi è di grado avanzato l'unica alternativa è rappresentata dall'*artroprotesi totale* di ginocchio. Questa deve rappresentare l'ultimo baluardo in quanto è un intervento chirurgico maggiore ed è gravato dal fatto che la protesi ha una durata *limitata* nel tempo.

La procedura consiste nella sostituzione totale delle componenti articolari del ginocchio con componenti meccaniche (titanio e polietilene generalmente). Sebbene non sia possibile conoscere l'effettiva durata delle attuali protesi di ginocchio in quanto rilasciate da poco tempo in commercio, si pensa che abbiano una durata tra i 15 e i 20 anni. Risulta quindi fondamentale scegliere il momento giusto per applicare una protesi e cercare di ritardare quanto possibile l'intervento per diminuire il rischio di revisione.

L'unico criterio da tenere in considerazione deve essere l'entità del *dolore* da parte del paziente. Il solo grado elevato dell'artrosi alla radiografia non può giustificare l'indicazione chirurgica. Deve essere il paziente infatti, guidato dai consigli del chirurgo ortopedico, a determinare quando il *dolore* è arrivato a un punto tale da limitarlo fortemente nella vita quotidiana. ■



Figura 1

Ginocchio varo artrosico.  
La freccia indica il compartimento mediale maggiormente usurato.  
Da notare il restringimento dello spazio tra femore e tibia [freccia]. La radiografia inoltre mostra un ginocchio fortemente deformato con la presenza di numerosi osteofiti.

Il dott. Ludovico Caperna, specialista in Ortopedia e Traumatologia, svolge attività di consulenza nel servizio di Ortopedia.

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

## LA VITAMINA D: DAL SOLE ALLE OSSA... E NON SOLO.

Giuseppe Luzi



È una vitamina tra le più “gettonate” di questi anni, studiata in varie condizioni fisiologiche e patologiche, rivisitata nel suo ruolo biologico alla luce delle nuove conoscenze acquisite. La sua storia ha inizio nel 1919, quando venne osservato che bambini colpiti da rachitismo andavano incontro a guarigione se esposti a luce ultravioletta. Qualche tempo dopo, all’inizio degli anni Venti del secolo scorso si osservò un risultato analogo con la luce del sole.

Il *rachitismo* è una malattia dell’età pediatrica ed è causato da un’alterata ossificazione della matrice osteoide di nuova formazione. La patologia riguarda soprattutto le cartilagini di coniugazione e delle zone di calcificazione provvisoria.

In sintesi è una malattia dello scheletro che concerne la matrice organica del tessuto osseo, cioè la componente responsabile della sua for-

mazione. L’indebolimento osseo causa una deformazione della struttura scheletrica, si osserva una grave alterazione della colonna vertebrale, compare dolore nelle ossa e si ha una crescita ritardata.

In genere il rachitismo si manifesta dopo il primo anno di vita, quando il bambino comincia a camminare e presenta le piccole gambe in forma arcuata. Alterazioni simili si osservano anche nelle braccia. La causa di questa importante malattia, oggi comunque ben controllata e facilmente prevenibile, è la carenza di vitamina D. La vitamina D ha un ruolo fondamentale nel regolare e favorire l’accrescimento delle ossa nella prima infanzia. Il suo ruolo base consiste nel permettere che il calcio venga assorbito a livello intestinale e si concentri in modo appropriato nelle ossa.

Una carenza di vitamina D nell’adulto provoca osteomalacia.

*Quando si usa il termine di vitamina D, cosa si intende in pratica?* La risposta è un po' più complessa di quanto possa sembrare. Per vitamina D si considera un insieme di pro-ormoni liposolubili, gruppo costituito da cinque diverse vitamine. In sigla D1, D2, D3, D4 e D5. Tra queste le due più importanti sono l'ergocalciferolo (vit. D2) e il colecalciferolo (vit. D3).

Le vit. D2 e D3 hanno in genere un comportamento abbastanza simile. La vit. D2 ha provenienza vegetale, mentre la D3 ha origine dal colesterolo, ed è sintetizzata negli organismi animali. Il ruolo dell'esposizione solare è fondamentale: infatti l'ergocalciferolo si forma quando i raggi ultravioletti interagiscono con la sua forma provitaminica di origine vegetale che prende il nome di ergosterolo; il colecalciferolo ha origine invece con irradiazione del 7-deidrocolesterolo.

Dopo questi passaggi biochimici è anche necessaria un'idrossilazione affinché si generi la forma attiva, nota come *calcitriolo* [1,25-diidrossicolecalciferolo]. Per precisione si ricorda che il *calcidiolo* (chiamato anche calcifediolo o 25-idrossicolecalciferolo) è il preormone prodotto nel fegato per idrossilazione del colecalciferolo.

Nei reni un'enzima provvede a convertire il calcidiolo in calcitriolo. Il calcitriolo è indicato con  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ed è la forma attiva della vit. D3. In sintesi le due forme di vit. D attraverso due processi di idrossilazione (nel fegato e nel rene) "costruiscono" la molecola biologicamente attiva [vedi schema]. Nel prosieguo dell'articolo, per semplicità, si farà riferimento al termine più consueto di vitamina D.

*Cosa è cambiato nelle conoscenze sulla vitamina D?* Nella nostra specie la principale sorgente di vit. D è correlata all'esposizione cutanea alla luce solare. L'irradiazione solare è la fonte di oltre il 90% della vit. D che circola nel sangue o è presente in forma di deposito. La componente dei raggi ultravioletti B è la più "naturale" sorgente utilizzata per stimolare la formazione di vit. D. Ai nostri giorni, in diverse aree della Terra, si osserva nelle popolazioni una quota consistente di deficit di vit. D. e questo dato rappresenta un problema di non banali dimensioni. Anche perché gli studi degli ultimi anni hanno dimostrato un ruolo del tutto particolare di questa molecola. La quantità di vit. D che acquisiamo attraverso gli alimenti è modesta e il fabbisogno è coperto

non oltre il 10%. In genere è ricco di vit. D il pesce "grasso" (per es. il salmone).



Una fonte valida di vit. D è nell'olio di fegato di merluzzo, ben noto nelle tradizioni popolari per il suo sapore non certo gradevole.

In passato la vit. D venne aggiunta al latte e si ebbero vantaggi consistenti per la popolazione con la sostanziale scomparsa del rachitismo. Ma torniamo al punto: cosa ha "di nuovo" la vitamina D? Gli aspetti più interessanti riguardano la risposta immunitaria, soprattutto nella sezione della così detta immunità innata.

Sembra che la sua presenza favorisca la produzione di una molecola ad azione antimicrobica (catelicidina) e che, secondo osservazioni di oltre un trentennio fa e successive indagini, il manifestarsi di epidemie influenzali in inverno possa essere proprio messo in relazione anche con un decremento dell'esposizione alla luce solare.

Altre osservazioni hanno riguardato la risposta dei linfociti T all'antigene. Noi sappiamo che i linfociti T (responsabili della risposta immunitaria specifica cellulo-mediata) agiscono nei confronti del bersaglio se questo viene loro "presentato" in modo opportuno da cellule specializzate (APC, Antigen Presenting Cell).

È importante che nel momento dell'attivazione del linfocita T, quando la cellula ha ricevuto il segnale, siano presenti sufficienti quantità di vit. D. In buona sostanza se i linfociti T non dispongono della giusta quantità di vit. D non proseguono nel loro processo di attivazione e non svolgono la loro azione difensiva. Una carenza di vit. D sembra predisporre in generale a un maggior rischio di infezioni e, tra queste, in

particolare la tubercolosi.

Varia letteratura segnala anche la sua importanza nella genesi di patologia autoimmunitaria, nelle artriti infiammatorie, nella sclerosi multipla. Interessanti indagini hanno inoltre evidenziato come la vit. D possa esercitare un ruolo non secondario nel controllo della pressione arteriosa e nell'evoluzione del danno aterosclerotico. Deficit di vit. D sembrano anche correlare con una maggior frequenza di patologie ischemiche del miocardio e ischemia cerebrale.

Esistono molti lavori su correlazioni e/o associazioni tra determinate patologie e un deficit di vit. D ma se per alcune condizioni (per esempio rachitismo, osteomalacia) non esistono dubbi, per altre circostanze non sempre un rapporto causa-effetto è documentato con chiarezza definitiva.

Per esempio si può osservare come essendo la vit. D liposolubile (solubile in grassi) nei soggetti con eccesso di tessuto adiposo si abbia un vero sequestro della molecola che viene "drenata" dal circolo. Potrebbe accadere di conseguenza che anche in presenza di un corretto apporto alimentare/comportamentale (adeguata esposizione al sole) si abbia un decremento della vit. D disponibile.

In tal modo anche il rapporto tra alcune patologie (per esempio quelle tipiche dell'obesità nel contesto di una sindrome metabolica) e il deficit di vit. D dovrebbe essere rivisto o, quanto meno, rivalutato. Ne consegue che se una causa primaria (anche non definita) può indurre un deficit di vit. D, un'adeguata supplementazione della stessa può compensare eventuali rischi aggiuntivi.

*Fattori e condizioni che influenzano i livelli di vitamina D.* Vari parametri sono stati presi in considerazione per valutare il rapporto della concentrazione della vit. D con elementi interferenti. In generale vanno presi in considerazione l'età, il colore della pelle, uso di alcuni farmaci (per esempio rifampicina, fenitoina, alcuni farmaci anti HIV, etc.), la residenza in particolari latitudini con non adeguata esposizione solare, condizioni di malassorbimento (per es. la celiachia, la fibrosi cistica).

Una particolare attenzione riguarda poi il rene in caso di nefropatie. Infatti è nel rene che il calcidiolo viene attivato in calcitriolo (forma molecolare attiva e funzionante). Nella tabella seguente, che riportiamo derivata dal lavoro di S. Adami et al. [Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo* 2011; 63 (3): 129 - 147 disponibile on line nel sito SIOMMMS] sono riportati i valori del fabbisogno giornaliero in soggetti sani, assumendo che l'irradiazione solare fornisca il 30 o l'80% del fabbisogno medio giornaliero.

*Vitamina D e tumori.* La vit. D possiede un ruolo protettivo nei confronti della crescita neoplastica; la letteratura scientifica ha dimostrato che esercita un ruolo antiproliferativo regolando l'apoptosi. Ovviamente nelle pubblicazioni si osservano spesso risultati non concordanti e, per esempio, sembra che per ridurre il rischio del cancro del seno o del colon la dose di vit. D da assumere quotidianamente sia molto al-

**Tabella III** - Stima del fabbisogno giornaliero di vitamina D in soggetti sani assumendo che l'irradiazione solare fornisca il 30 o l'80% del fabbisogno giornaliero medio.

Età anni (range)	Apporto dietetico globale di vitamina D	Fabbisogno giornaliero di vitamina D	
		Contributo irrazionale UV =30%	Contributo irrazionale UV =80%
<8	375	536	1.875
9-18	260	371	1.300
19-30	232	331	1.160
31-50	308	440	1.540
51-70	404	577	2.020
>70	400	571	2.000

ta, comunque con un dosaggio assai maggiore rispetto a quanto ipotizzato negli studi iniziali sull'argomento. In generale l'argomento è di grande interesse e sicuramente foriero di ulteriori incoraggianti approcci per il futuro.

*Valori di riferimento per la vitamina D ematica.* La vitamina D si misura quantificando i livelli di 25(OH)D presenti nel sangue ed esprimendo la sua concentrazione in nanogrammi per millilitro (ng/ml) o nanomoli per litro (nmol/L);  $1\text{ng/ml} \times 2,5 = 1\text{nmol/L}$ .

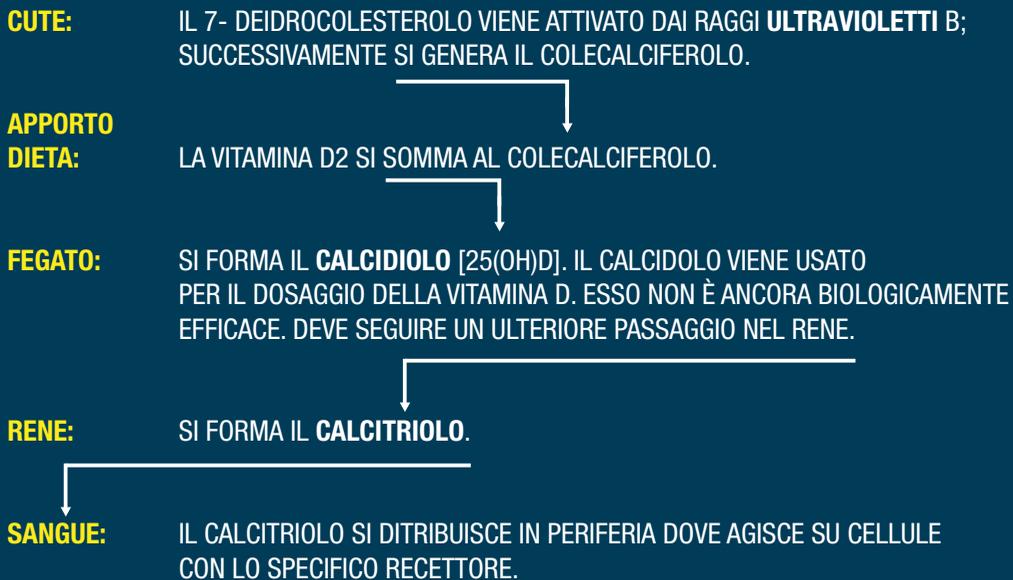
Gli intervalli in generale accettati di misurazione in ng/ml sono i seguenti:

- carenza < 20
- *insufficienza* 20 - 30
- sufficienza > 30
- in eccesso > 100
- tossicità > 150

Mentre in letteratura c'è accordo sul livello di *sufficienza* di 25 (OH)D, con concentrazione > 30 ng/ml, è opportuno ricordare come altre distribuzioni prevedano uno stato di *insufficienza grave* al di sotto di 10 ng/ml, *insufficienza* nel range compreso tra 10 e 20 ng/ml, *sufficienza* tra 20 e 30 ng/ml [Davies JH & Shaw NJ. Arch Dis Child. 2010, Jul 23]. Tuttavia, anche alla luce delle linee guida sopra citate riteniamo che una carenza sia definibile in modo più corretto al di sotto di 20 ng/ml mentre un'insufficienza si collochi tra 20 e 30 ng/ml. ■

## Schema

### IL METABOLISMO DELLA VITAMINA IN SINTESI: DALLA FORMAZIONE ALLA FUNZIONE



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**



CONTRO OGNI PRESUNZIONE

IL PIÙ GRANDE NEMICO DELLA CONOSCENZA NON È  
L'IGNORANZA, MA L'ILLUSIONE DELLA CONOSCENZA.

*Stephen Hawking*

•

CHI NON LO SA?

MAI FARE LE COSE CHE DOVREBBERO FARE GLI ALTRI.  
RISCHIATE DI FARLE PER SEMPRE.

*Roberto Gervaso*

•

BISOGNA AVERE CORAGGIO

PROVERBIO CINESE: "COLUI CHE FA UNA DOMANDA È  
UNO SCIOTTO PER CINQUE MINUTI, COLUI CHE NON  
NE FA LO È PER TUTTA LA VITA".

*Bernard Werber*

•

E SE FOSSE VERO?

IL TEMPO È CIÒ CHE ACCADE QUANDO NON ACCADE  
NIENT'ALTRO

*Attribuito a Richard Feynman*

•

COSÌ È GIÀ COMINCIATO ANCHE ... IL XXI SECOLO

LA STUPIDITÀ HA FATTO PROGRESSI ENORMI.  
È UN SOLE CHE NON SI PUÒ GUARDARE FISSAMENTE.  
GRAZIE AI MEZZI DI COMUNICAZIONE, NON È PIÙ  
NEMMENO LASTESSA, SI NUTRE DI ALTRI MITI,  
SI VENDE MOLTISSIMO, HA RIDICOLIZZATO IL BUON  
SENSO, SPANDE IL TERRORE INTORNO A SÉ.

*Ennio Flaiano*

## ■ CELIACHIA: DAL DNA ALLA DIETA

Paolo Macca - Irene Carunchio

All'interno di ogni cellula del nostro organismo la lunga molecola di acidi nucleici, che conosciamo come DNA, contiene tutte le informazioni che regolano la nostra vita. Per alcune caratteristiche vale la regola "un gene, una proteina" e quindi una funzione, mentre in altri casi sono un insieme di geni a regolare una singola funzione.

Nel DNA di ognuno di noi possiamo anche scoprire suggerimenti e indicazioni utili a prenderci cura del nostro corpo attraverso l'alimentazione. Diversi studi scientifici hanno dimostrato che un test del DNA può predire il tipo di dieta più efficace per ogni singolo paziente e questo perché ognuno di noi ha una diversa tolleranza agli alimenti e diverse capacità metaboliche.

Questi dati sono importanti perché individuano una via per la cura di intolleranze ed allergie alimentari, sempre più diffuse nel mondo occidentale.

Seppure con una prevalenza attesa di oltre lo 0,6% in Italia (fino a 7 casi tra gli assistiti di ciascun medico di medicina generale) e una prevalenza rilevata dello 0,32% la celiachia ancora oggi rientra nell'elenco del Ministero della Salute tra le "patologie rare" con decreto 279 del 18 maggio 2001.

Questa patologia è dovuta alla difficoltà di metabolizzare la gliadina, componente proteica del glutine, a sua volta contenuto nei cereali (frumento, segale, orzo, farro, spleta, kamut e triticale). La celiachia viene definita come una malattia multifattoriale, correlata a mutazioni di alcuni geni di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA), in particolare HLA-DQ2 e HLA-DQ8, la cui presenza è condizione necessaria ma non sufficiente al manifestarsi della celiachia.

Le linee guida dell'*Associazione Italiana Celiachia* (AIC) prevedono la tipizzazione HLA come saggio di secondo livello, ovvero come esame da eseguire nel caso in cui i marker anticorpali e la biopsia (saggi di I livello) diano risultati dubbi

o discordanti, e in categorie a rischio come per esempio i familiari di primo grado di pazienti affetti <sup>(1)</sup>.

La presenza di DQ2 e DQ8 non può essere considerata diagnostica perché, anche se la quasi totalità dei celiaci presenta questi pattern HLA, essi vengono ritrovati anche nel 20-30% della popolazione asintomatica, indicando che la presenza di DQ2 e DQ8 rappresenta solo una predisposizione all'insorgenza della patologia. La valutazione dell'espressione genica degli antigeni HLA-DQ2 e HLA DQ8 si esegue con tecniche di biologia molecolare (PCR).

---

**Presso i laboratori BIOS S.p.A. il dosaggio viene eseguito presso il reparto di Biologia Molecolare il lunedì con risposta dopo cinque giorni.**

---

Nel caso di comparsa di disturbi gastrointestinali che potrebbero essere correlati alla celiachia, oppure alla sensibilità al glutine (condizione ancora scarsamente definita, il cui sospetto è sostanzialmente clinico) o alla sindrome del colon irritabile, l'AIC consiglia di eseguire due dosaggi di titoli anticorpali caratterizzati da elevata accuratezza diagnostica: il dosaggio degli **anticorpi antiendomiso**, che offre informazioni riguardanti la predisposizione dell'organismo ad attaccare l'endomiso (ovvero l'attivazione dell'organismo a danneggiare la mucosa intestinale) e il dosaggio degli **anticorpi anti transglutaminasi** umana che indicano un'alterazione nel metabolismo della gliadina (la transglutaminasi è un enzima che a livello intestinale catalizza la digestione del glutine).

In prima istanza si prende in considerazione la classe delle IgA degli anticorpi anti transglutaminasi ma, nel caso di pazienti con IgA totali sieriche basse, che potrebbe indicare una condizione di deficit selettivo di questa classe anticorpale, si prende in considerazione la classe delle IgG. La valutazione della presenza di anticorpi antiendo-

misio viene effettuata con test di immunofluorescenza, eseguito presso il reparto di Immunologia, tutti i giorni, escluso il sabato e la domenica, con risposta dopo un giorno.

A questi due dosaggi, nei bambini al di sotto dei due anni, nei quali è stata riscontrata negatività al test dell'anti-transglutaminasi, si associa la ricerca degli anticorpi antigliadina di classe IgA, poiché questi anticorpi nella prima infanzia hanno una sensibilità maggiore rispetto agli altri due sopracitati.

La valutazione della presenza di anticorpi anti-transglutaminasi e anti-gliadina viene eseguita con lo strumento Phadia 250 della Termofisher che utilizza la tecnologia EliATM, un immunodosaggio d'enzima fluorescente (fluorescence enzyme immunoassay, FEIA) ed è progettato sotto forma di immunodosaggio "sandwich".

---

**Questi test vengono eseguiti tutti i giorni, escluso il sabato e la domenica, nel reparto di Patologia Clinica della BIOS S.p.A., ed è possibile avere la risposta il giorno successivo al prelievo.**

---

La *biopsia intestinale*, eseguita nel corso di gastroscopia nella seconda o terza porzione del duodeno, rimane l'accertamento con maggiore specificità per la celiachia. Con questo esame è possibile diagnosticare o escludere la malattia celiaca, valutare la severità di un eventuale danno a carico delle mucose e infine individuare eventuali complicanze.

Una volta diagnosticata la celiachia è indispensabile seguire una dieta priva di glutine, che, ad oggi, rappresenta l'unica cura conosciuta. ■

#### Bibliografia

1. Auricchio S, Calabro A, Cardi E, Castellazzi AM, De Vincenzi M, Fagioli P, et al. Documento di inquadramento per la diagnosi ed il monitoraggio della malattia celiaca e relative complicanze. Gazz. Uff. 7 febbraio 2008, n. 32, pp. 3-9.

- La celiachia è una malattia multifattoriale con forte componente genetica, più di tante malattie autoimmuni. Il rischio di un familiare di primo grado di un paziente è del 10% (circa 10 volte maggiore di quello della popolazione generale).
- Nella celiachia è obbligatoria la presenza di specifici aplotipi dell'HLA di classe II (il DQ2 e il DQ8), senza i quali non esiste malattia. Ma questi aplotipi spiegano circa il 40% della ereditarietà della celiachia. Essi, sono anche presenti nel 40% della popolazione generale.
- Un individuo che ha il DQ2 o il DQ8 ha circa il 2% di rischio di celiachia, ma se ha già un familiare affetto, tale rischio sale a circa il 20%.
- Avere il DQ2 su entrambe gli alleli innalza il rischio di malattia fino al 28% in un familiare di celiaco.
- Oltre all'HLA vi sono varie decine di geni coinvolti nel complesso profilo dell'intolleranza al glutine.

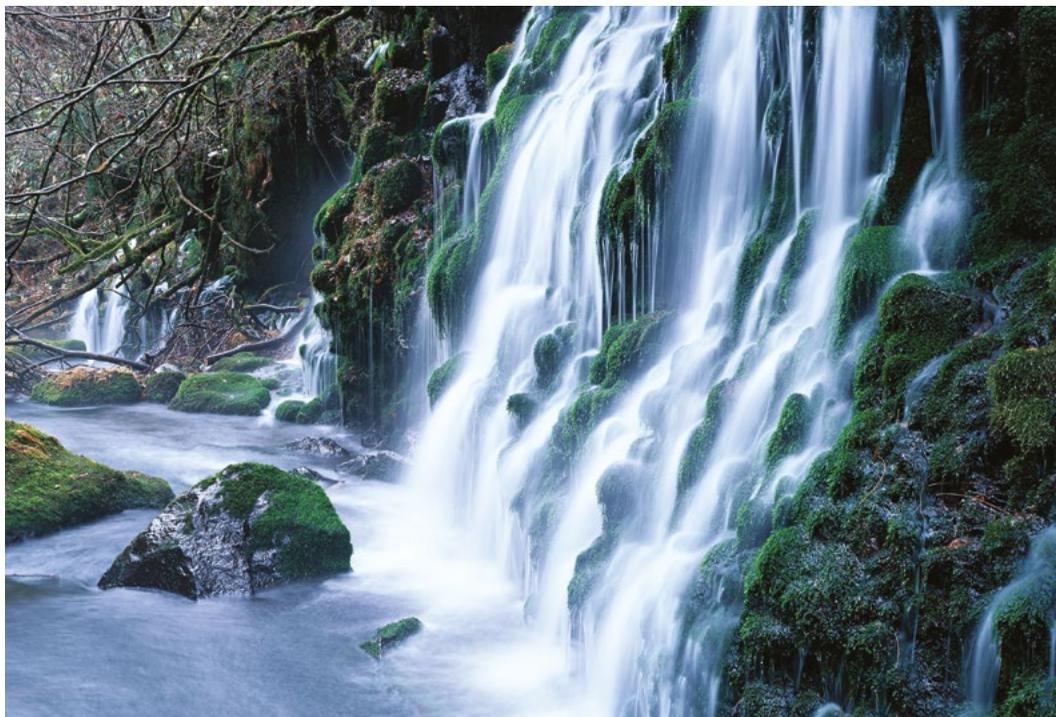
HLA sconosciuto, nessun caso familiare:	1% di rischio
HLA DQ2 e DQ8 assenti:	0% di rischio
HLA DQ2 e DQ8 presenti:	2.2% di rischio
Parenti di primo grado, HLA sconosciuto:	10% di rischio
Parenti di primo grado, HLA DQ2 e DQ8 assenti:	0% di rischio
Parenti di primo grado, HLA DQ2 e DQ8 presenti:	20% di rischio

Presso la Bios S.p.A. di Roma in Via D. Chelini 39 si eseguono tutti gli esami di laboratorio utili alla diagnosi della celiachia.

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

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

a cura di *Maria Giuditta Valorani*, PhD Research Associate, Queen Mary University of London, UK



ACQUA FONTE DI BENESSERE,  
SALUTE E VITA. MANIFESTO A FAVORE  
DELL'IDRATAZIONE PER IL BENESSERE  
DELL'ORGANISMO

<http://www.femteconline.org/events/index.php?a=@2015c-Hydration-Milan-Expo2015.txt>

Esperti provenienti da tutto il mondo hanno presentato a "Expo Milano 2015" il Manifesto dell'idratazione, con l'obiettivo di richiamare l'attenzione di tutti i Paesi affinché la corretta idratazione venga inserita a fianco della corretta nutrizione, nelle priorità di tutela della salute. Il Manifesto, presentato in anteprima mondiale, è stato discusso e sottoscritto da esperti internazionali al termine della giornata di confronto sul tema dell'idratazione: "*Hydration and Health, the hidden link*", realizzato da FEMTEC (Federazione mondiale del termalismo e climatoterapia),

dall'Università degli Studi di Milano e con la collaborazione del Gruppo Sanpellegrino. Questo documento è stato redatto seguendo le linee guida e le evidenze scientifiche emerse dal Consensus Paper ("*Water & Health: How water protects and improves health overall*", [http://www.hydratationlab.it/pdf/Consensus\\_Paper\\_ita.pdf](http://www.hydratationlab.it/pdf/Consensus_Paper_ita.pdf)) un'analisi degli studi clinici e della principale letteratura scientifica sull'idratazione, anche questa realizzata da FEMTEC, con il supporto tecnico del team di Medicina Tradizionale e Complementare dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Nel suo primo punto il Manifesto sottolinea l'importanza dell'acqua per gli esseri umani, in quanto tutti i processi biologici dipendono da essa: dalla digestione, all'assorbimento di nutrienti, e dalla eliminazione di scorie e al buon funzionamento del sistema circolatorio.

L'idratazione del corpo può influenzare lo stato

di salute e benessere delle persone e anche l'attività del cervello. Il presidente della *FEMTEC*, dr. Umberto Solimene ha dichiarato: "La letteratura scientifica ci porta oggi ad affermare che la corretta idratazione è uno dei pilastri fondamentali di un corretto e moderno stile di vita, necessario per mantenerci in salute - Siamo anche consapevoli dell'importanza di una corretta informazione, sia per lo specialista, che per il cittadino, e proprio per questo abbiamo scelto "EXPO 2015", un'occasione unica per parlare di questi temi e per raggiungere un gran numero di persone".

È ampiamente dimostrato che la corretta alimentazione gioca un ruolo importante in patologie come l'obesità, le malattie cardiovascolari, il diabete e le malattie del rene e per la prima volta, esperti internazionali hanno affermato che anche una corretta idratazione può fare la differenza: vanno assolutamente evitati tutti i rischi per la nostra salute derivanti da un'idratazione sbagliata e/o inadeguata.

In particolare, gli esperti hanno evidenziato l'importanza dell'acqua su alcune funzioni dell'organismo e il ruolo dell'idratazione per la salute. L'apparato urinario, ad esempio, trae vantaggio dall'uso di acque che aumentano la diuresi, eliminano le scorie, prevengono i calcoli e svolgono azioni antiflogistiche e antinfettive. Anche l'apparato cardiovascolare trae beneficio dal trattamento con acque minerali. L'idratazione riduce la viscosità del sangue e il rischio di trombosi; il magnesio contenuto nell'acqua favorisce il rilassamento delle fibrocellule muscolari cardiache; il calcio, invece, stimola la contrazione delle cellule muscolari cardiache e interviene nella coagulazione del sangue riducendo i rischi di infarto. L'acqua è inoltre indispensabile per la corretta attività del cervello dato che la disidratazione riduce l'efficienza cerebrale, e ostacola i processi cognitivi. Infine, è poi importante valutare il ruolo dell'idratazione nelle varie fasce di popolazione, soprattutto quelle dei bambini, per le loro attività mentali e fisiche; delle donne in gravidanza, durante l'allattamento e la menopausa (che sono sicuramente i periodi più critici da questo punto di vista); e per gli anziani che, come i bambini piccoli, presentano un mecca-

nismo dello stimolo della sete alterato che li porta ad assumere meno liquidi, tanto che la disidratazione è tra le principali cause di ricovero in pronto soccorso per questa fascia di età.

#### RISULTATI INCORAGGIANTI DI UN ESTESO STUDIO CANADESE E AMERICANO SU BAMBINI CON TUMORI

Buone notizie annunciate al cinquantunesimo congresso della Società Americana di Oncologia Clinica (*ASCO*) che si basano su i dati raccolti da un grande studio "Childhood Cancer Survivor Study", finanziato dal *National Institute of Health*. In questo studio di ricerca sono state analizzate le storie di 34.000 bambini con tumore, valutando gli effetti a lungo termine delle terapie nei bambini che all'età di 5 anni hanno avuto una diagnosi di cancro, tra il 1970 e il 1999, e sono sopravvissuti alla malattia. Hanno partecipato allo studio 31 ospedali canadesi e degli Stati Uniti.

Più che incoraggianti i risultati: nei bambini il cancro oggi può essere sconfitto e l'80% dei bambini trattati sopravvive. Inoltre, le terapie sono migliorate, tanto da abbattere notevolmente il tasso di mortalità legato alle complicanze di salute negli anni successivi: la mortalità si è infatti praticamente dimezzata, passando dal 12,4% nei bambini con diagnosi di cancro fatta nel 1970, al 6% di quelli con diagnosi fatta negli anni 1990.

Questo notevole miglioramento, spiegano gli autori dello studio, è dovuto in parte ai cambiamenti nelle cure che hanno ridotto il rischio di mortalità legato agli effetti tardivi delle terapie pediatriche anticancro, come recidive e problemi cardiaci e polmonari, ma un ruolo importante hanno avuto anche il grande sviluppo delle tecniche di screening e delle indagini diagnostiche.

"Cinquanta anni fa solo 1 bambino su 5 sopravviveva al cancro, mentre oggi oltre l'80% è vivo a 5 anni dalla diagnosi. Tuttavia, questi sopravvissuti crescono con un rischio aumentato di mortalità per effetti tardivi delle cure come malattie cardiache ed altri tumori, ha affermato il primo autore dello studio il prof Gregory Armstrong del *S. Jude Children's Research Hospital*. Oggi invece

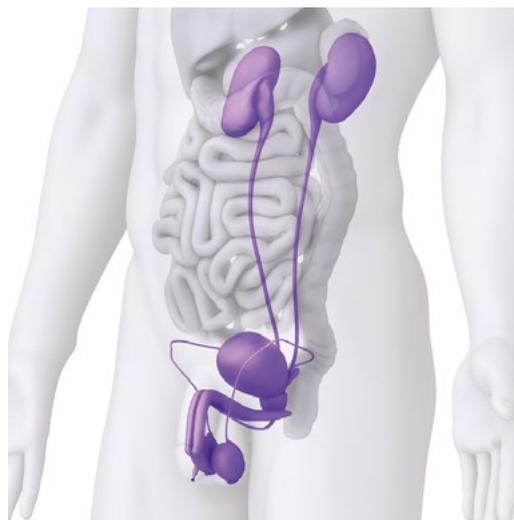
non solo più bambini sopravvivono al tumore primario, ma siamo riusciti ad estendere le loro aspettative di vita anche riducendo negli ultimi anni la tossicità totale dei trattamenti".

I bambini campione del nuovo studio sono stati seguiti per 21 anni dopo la diagnosi: 3958 (12%) sono morti durante questo periodo (soprattutto per effetti collaterali delle terapie), ma se tra questi il 12,4% con diagnosi fatta nel 1970 è deceduto entro 15 anni dalla diagnosi, solo il 6% di quelli con diagnosi fatta nel 1990 sono morti.

I piccoli sopravvissuti, e che hanno avuto una diagnosi negli anni più recenti, hanno inoltre un rischio statisticamente ancora più basso di morire per cause legate a successive malattie collegabili alle terapie effettuate. "Per decenni abbiamo combattuto contro il paradosso per cui i bambini sopravvivono al cancro, solo per ammalarsi o morire anni dopo a causa dei trattamenti ricevuti.

Ora speriamo - ha concluso l'oncologo dr. Stephen Hunger della Società Americana ASCO - che il trend positivo attuale si confermi, di pari passo con il continuo ed ulteriore progresso nelle terapie".

#### CALCOLOSI RENALE, IN ITALIA OGNI ANNO 100.000 NUOVI CASI



Durante il 22° Congresso Nazionale dell'Associazione Urologi Italiani (AURO), tenutosi a Bologna, si sono affrontate tutte le problematiche

derivate dalle malattie urologiche: dai tumori della prostata e vescica alla disfunzione erettile, dall'incontinenza urinaria ai disturbi renali. Durante i lavori di questo convegno è stato dunque messo in evidenza che la calcolosi è tornata ad essere la prima malattia urologica trattata dagli specialisti negli ospedali italiani.

Ogni anno si registrano nel nostro Paese oltre 100.000 nuovi casi e il disturbo colpisce il doppio gli uomini rispetto alle donne, soprattutto dopo i 30 anni. Per calcolosi si intende la formazione di calcoli nelle cavità attraverso cui defluiscono liquidi fisiologici prodotti da un organo (ad esempio l'urina prodotta dal rene). La presenza di calcoli può essere causa di infezione e/o dolori di tipo colico. I calcoli possono ostruire il deflusso del liquido prodotto dall'organo in cui si formano causando il ristagno.

I motivi di questo problema sono una dieta troppo ricca di grassi e proteine di origine animale e stili di vita scorretti, come grave eccesso di peso e sedentarietà. "Sono malattie spesso sottovalutate dalla popolazione che non si sottopone ad adeguati controlli - afferma il professor Pierpaolo Graziotti, presidente dell'*AURO* - La calcolosi renale è quella che più di tutte è tornata prepotentemente alla ribalta negli ultimi anni. Come numero di nuovi casi da affrontare ha ormai superato i tumori del tratto urinario e l'ipertrofia prostatica benigna.

Chi ne soffre vede seriamente cambiata la propria qualità di vita. La malattia si manifesta attraverso sensazione di bruciore durante la minzione, tracce di sangue nelle urine e fortissimo dolore, soprattutto quando, l'organismo cerca di espellere il calcolo. È perciò un disturbo invalidante che può inoltre presentarsi più volte, anche a distanza di molto tempo".

Il professor Massimo Perachino, direttore del reparto di Urologia dell'*Ospedale Santo Spirito di Casale Monferrato* afferma che "La calcolosi è spesso il risultato di stili di vita errati soprattutto a tavola. Un'alimentazione scorretta favorisce, infatti, la formazione di aggregazioni di minerali e quindi dei tipici "sassolini" che contraddistinguono la malattia". In ambito urologico gli ultimi anni si sono contraddistinti per l'introduzione di

nuove strumentazioni tecnologiche sempre meno invasive e che garantiscono una buona qualità di vita. “Grazie alla “RIRS o *Retrograde Intra renal Surgery*” siamo in grado oggi di operare in modo efficace la calcolosi renale e di rimuovere gli spiacevoli “sassolini” aggiunge il professor Perachino.

Si tratta di una tecnica endoscopica con la quale è possibile risalire dall'uretere fino a dentro il rene. I tempi di convalescenza sono molto rapidi rispetto al passato e a differenza del tradizionale bisturi, non provoca ferite chirurgiche. Nel giro di pochi giorni il paziente può tranquillamente tornare alle sue normali abitudini di vita”. - Prosegue il professor Graziotti - “l'urologo lavora oggi sempre più in team, insieme ad altri specialisti del benessere sia maschile che femminile. La multidisciplinarietà è la strategia vincente contro le malattie che hanno ripercussioni su tante altre componenti del nostro organismo e anche sulla psiche”.

#### SVILUPPATO TEST PER CURARE BAMBINI AFFETTI DA PATOLOGIE GASTROINTESTINALI E METABOLICHE



Sarà l'*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù* di Roma il primo ospedale in Europa a mettere a disposizione dei piccoli pazienti una “super mappa” dei batteri dell'intestino, per curare i bambini che sono affetti da patologie gastrointestinali e metaboliche. Il microbiota intestinale è formato da migliaia di miliardi di microrganismi, dal peso di quasi 1,5 kg, strettamente integrati con lo stato di salute o di malattia individuale. “Agiscono, infatti, come barriera contro i patogeni - spiega una nota dell'*Ospedale Bambino Gesù* - regolano l'assorbimento dei nutrienti, la produzione dell'energia e lo

sviluppo del sistema immunitario.

Ogni cambiamento dell'equilibrio della popolazione batterica intestinale influisce significativamente sull'andamento di molte malattie, compresa l'obesità, gli stati allergici, le malattie e le sindromi infiammatorie e le patologie metaboliche”. Il nuovo test diagnostico disegna una mappa genetica completa delle specie di batteri che compongono il microbiota, insieme ad una mappa biochimica, ovvero un quadro complessivo di come questi batteri interagiscono tra di loro e come si modificano in rapporto allo stato di salute o di malattia.

Una mole di informazioni indispensabili per riequilibrare la popolazione dei microbi intestinali attraverso l'ottimizzazione della dieta, la somministrazione di probiotici, fino al trapianto di microbiota, quando necessario. “La dieta - sottolineano gli esperti del *Bambino Gesù* - in particolare quella mediterranea, ha un ruolo fondamentale nella modulazione del microbiota e per questo motivo può essere considerata a tutti gli effetti una terapia”.

#### IN USA NEL GIRO DI TRE ANNI SARÀ VIETATO ALLE AZIENDE ALIMENTARI L'USO DEI GRASSI INSATURI ARTIFICIALI

La *Food and Drug Administration (FDA)* (Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali) è l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici. Dipende dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti e ha come scopo la protezione della salute dei cittadini, attraverso regolamenti che controllino la messa sul mercato dei prodotti che sono sotto la sua giurisdizione, tra cui i farmaci, gli alimenti, gli integratori alimentari, gli additivi alimentari e altro.

Questo importante Ente governativo ha dunque deciso e disposto di vietare alle aziende alimentari, nell'arco di tre anni, l'uso dei grassi insaturi artificiali, perché ritenuti una grave minaccia per la salute umana. Infatti, producendo un aumento del colesterolo, sono causa di malattie cardiache ed infarti.

Il bando a livello nazionale, segue quello della città di New York, istituito nel 2006 sotto l'ammi-

nistrazione Michael Bloomberg, e quello della California deciso nel 2008. “L'azione della *FDA* su ciò che è la fonte di grassi idrogenati - ha detto il Dr Stephen Ostroff, numero due dell'*Agenzia FDA* - dimostra che l'impegno principale di questo Ente è la salute degli americani”. “Questa misura - continua - contribuirà a diminuire le malattie coronariche e a prevenire migliaia di infarti ogni anno”.

#### RACCOMANDAZIONE DI RIDURRE L'USO DEL SALE DA PARTE DELL' OMS, DELLA UNIONE EUROPEA E DEL MINISTERO DELLA SALUTE ITALIANO

Gli italiani consumano una quantità eccessiva di sale ogni giorno. Sono infatti circa 10 i grammi di sale consumati al giorno *pro capite* in Italia, il doppio rispetto alla dose di 5 grammi raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), per poter evitare malattie cardiovascolari, tumori, osteoporosi e patologie renali. L'OMS ha seguito infatti i risultati di diversi studi epidemiologici, osservazionali e di alcuni trial clinici, nei quali sono state messe in evidenza le relazioni causali e hanno stabilito e raccomandato il consumo giornaliero di sale inferiore ai 5 g a persona.

La riduzione del sale nell'alimentazione non è solo una priorità dell'OMS ma anche dell' Unione Europea, nell'ambito delle strategie di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili, nonché uno degli obiettivi perseguiti dal Ministero della Salute italiano con il programma “Guadagnare salute: rendere facili le scelte salutari” ([http://www.salute.gov.it/imgs/c\\_17\\_pubblicazioni\\_605\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_605_allegato.pdf)) ribadito nel nuovo Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, per combattere le malattie croniche non trasmissibili.

La strada da fare è ancora lunga, ma “la riduzione del consumo di sale è un obiettivo possibile” assicura il Ministero della Salute. Dunque, presentati dal dicastero a Roma in occasione della “Giornata mondiale del rene” i risultati di 2 progetti promossi dal “Centro per il controllo delle malattie” (CCM) italiano ([http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=488&area=salute%20mentale&menu=azioni](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=488&area=salute%20mentale&menu=azioni)).

L'obiettivo è determinare nella popolazione adulta, nei bambini e nei soggetti ipertesi i livelli urinari di sodio e potassio come indicatori del consumo di sale e di frutta e verdura, nonché l'efficacia di un programma strutturato per favorire comportamenti salutari, in particolare per la riduzione del consumo del sale.

È ampiamente dimostrato, infatti, che il consumo eccessivo di sale nell'alimentazione è responsabile dello sviluppo di malattie cardio-cerebrovascolari, tumori, osteoporosi, malattie renali.

Nel primo progetto CCM è stato arruolato, nell'ambito dell'*Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health examination survey*, un campione nazionale rappresentativo della popolazione adulta, composto da 1.782 uomini e 1.730 donne dai 35 ai 79 anni dal quale è emerso un consumo di sodio e potassio nelle urine delle 24 ore pari a 10,8 g negli uomini e a 8,4 g nelle donne. Sono stati inoltre esaminati 766 ragazzi e 658 ragazze dagli 8 agli 11 anni e anche in questo caso i valori medi di consumo sono risultati superiori alle *raccomandazioni* dell'OMS (7,4 g nei ragazzi e 6,7 g nelle ragazze).

Dalle analisi condotte su un campione di persone ipertese, infine, è emerso che anche in questa popolazione a rischio, oltre il 90% degli uomini e l'80% delle donne consumano più di 5 g al giorno di sale. Per quanto riguarda il potassio, nel campione di popolazione generale adulta, l'apporto alimentare medio è risultato pari a 2,5 grammi al giorno negli uomini e a 2,2 g nelle donne, nettamente inferiore ai livelli di assunzione raccomandati (maggiori o uguali a 3,9 g), e indice di un insufficiente consumo di frutta, verdura e legumi: gli alimenti, fra gli altri, più ricchi in potassio.

Con il secondo progetto del CCM, “Meno sale più salute” (<http://www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/1942>), a 3 anni di distanza dagli accordi tra il Ministero della Salute e le associazioni dei panificatori per la riduzione del sale nel pane in attuazione: “Guadagnare salute” (<http://www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/9>), è stato esaminato un altro campione rappresentativo di popolazione adulta, composto da 663 uomini e 729 donne. Complessivamente è stata registrata

una riduzione del 12% del consumo di sale nell'alimentazione (negli uomini da 10,8 g a 9,5 e nelle donne da 8,4 g a 7,4). Ma questo consumo di sale è ancora da considerarsi troppo elevato.

#### STUDIO TECOS: CURA DEL DIABETE DI TIPO 2 E SICUREZZA CARDIOVASCOLARE

[http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/](http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1501352)

*NEJMoa1501352*

Il Diabete di tipo 2 è una malattia cronica caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue e dovuta a un'alterazione della quantità o del funzionamento dell'insulina. Si presenta in genere in età adulta (i 2/3 dei casi di diabete interessano persone di oltre 64 anni), anche se negli ultimi anni, un numero crescente di casi viene diagnosticato in età adolescenziale, fatto questo correlabile ad aumento dell'obesità infantile.

Nel diabete aumenta anche il rischio di complicanze vascolari, in primo luogo di infarti ed ictus, e non a caso sono proprio gli eventi cardiovascolari la principale causa di mortalità tra le persone con Diabete di tipo 2, in particolare tra i più anziani (il 70% dei decessi in questa fascia d'età è dovuto ad un evento cardiovascolare). Si stima che la prevalenza di scompenso cardiaco tra le persone con diabete sia dell' 11,3% e che l'incidenza di scompenso cardiaco, tra le persone con diabete sia dunque 2,5 volte superiore a quella della popolazione generale.

Dal 2008, l'autorità americana che controlla la messa in commercio dei farmaci la *Food and Drug Administration (FDA)* ha imposto alle aziende produttrici di nuovi farmaci per il Diabete di tipo 2 di effettuare degli studi di "sicurezza cardiovascolare" che, con un disegno statistico di 'non inferiorità', dimostrino chiaramente l'assenza di qualunque rischio cardiovascolare inerente all'impiego di questi nuovi farmaci.

In questo contesto è stato sviluppato lo studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with "Sitagliptin"), il più lungo studio di safety cardiovascolare, con un ipoglicemizzante orale, mai condotto, multicentrico (ha interessato oltre 38 nazioni, con centinaia di centri di arruolamento,

tra cui l'Italia, che ha partecipato con 192 pazienti), randomizzato versus placebo, in doppio-cieco.

Si tratta di uno studio di 'non inferiorità', controllato con placebo sulla sicurezza cardiovascolare di "Sitagliptin", un inibitore della dipeptidil-dipeptidasi 4 (DPP-4), utilizzato in aggiunta alla terapia tradizionale in oltre 14.000 pazienti affetti da Diabete di tipo 2, ed inoltre ad elevato rischio cardiovascolare per la loro storia clinica.

Questo studio, una ricerca accademica indipendente portata avanti dalla *Diabetes Trial Unit (DTU)* della *Oxford University* e dal *Clinical Research Institute della Duke University*, ha raggiunto il suo endpoint primario composito cardiovascolare di non-inferiorità (definito come il tempo alla prima occorrenza di uno dei seguenti eventi: morte per cause cardiovascolari, infarto o ictus non fatali, o ospedalizzazione per angina instabile), comparato alla terapia tradizionale senza "Sitagliptin".

I risultati dello studio sono stati presentati nelle Sessioni Scientifiche del Congresso dell'*American Diabetes Association* e pubblicati contemporaneamente sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine*.

I risultati sono chiari e confortanti in quanto ci dicono in maniera inequivocabile che il trattamento con "Sitagliptin" non presenta alcun incremento di rischio cardiovascolare. I pazienti trattati con "Sitagliptin" non hanno riportato variazioni sia per l'incidenza di ictus e di infarto che anche per scompenso cardiaco. Questi studi di sicurezza cardiovascolare sono intesi non per dimostrare un beneficio aggiuntivo dei farmaci, ma per una loro 'non-inferiorità', cioè per garantire che non comportino rischi aggiuntivi per il paziente sotto il profilo cardiovascolare.

Il fatto che in una popolazione molto a rischio, come quella selezionata per lo studio, non si sia registrato alcun incremento di rischio permette al medico di operare in assoluta tranquillità, sia per questo tipo di pazienti, che anche per quelli nelle condizioni iniziali della malattia.

Inoltre, si è dimostrato che si può avere il valore aggiunto di un'altissima tollerabilità del trattamento, senza aumento di peso e soprattutto con un ridotto rischio di crisi ipoglicemiche. ■

## HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO

<i>Ludovico Caperna</i>	Specialista in Ortopedia
<i>Irene Carunchio</i>	Biologo
<i>Dario Didona</i>	Medico chirurgo
<i>Fabio Ferro</i>	Specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica
<i>Laura Forte</i>	Specialista in Ematologia
<i>Simona Ioculano</i>	Specialista in Dermatologia e Venereologia
<i>Francesco Leone</i>	Specialista in Malattie Infettive
<i>Giuseppe Luzi</i>	Prof. ass. di Med. Interna - Spec. Imm. Clinica
<i>Paolo Macca</i>	Biologo
<i>Giorgio Pitzalis</i>	Specialista in Gastroenterologia e Pediatria
<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**



**HILITERAPIA (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