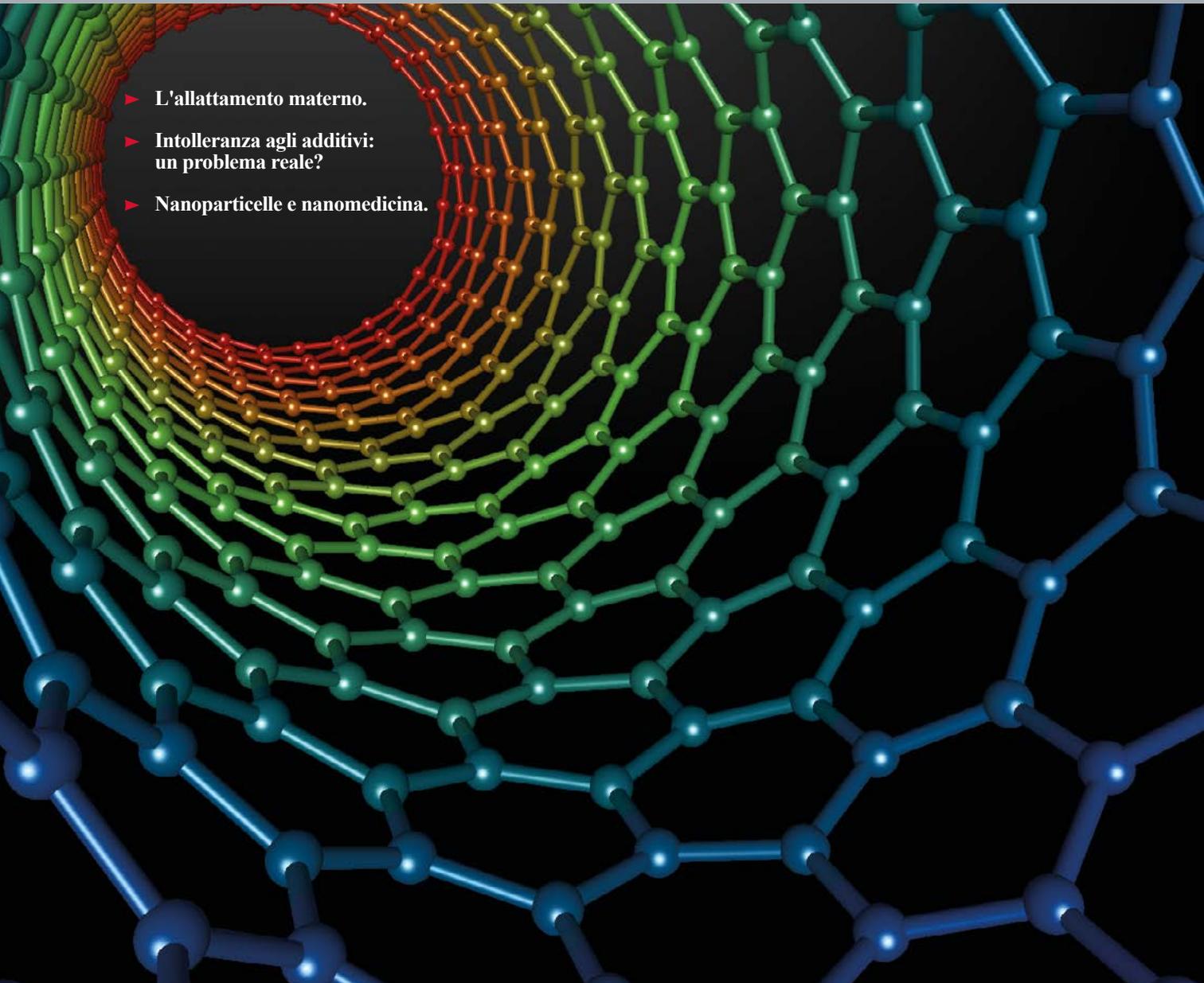


DIAGNOSTICA



BIMESTRALE DI INFORMAZIONE E AGGIORNAMENTO MEDICO

N. 6 - 2015

- 
- A 3D molecular model of a carbon nanotube, showing a hexagonal lattice of atoms. The structure is colored with a gradient from green on the left to blue on the right, and it curves into a circular shape on the left side of the page.
- ▶ L'allattamento materno.
 - ▶ Intolleranza agli additivi: un problema reale?
 - ▶ Nanoparticelle e nanomedicina.



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**
- **Mammografia Digitale Convenzionale**
- **Mammografia in 3D** (Tomosintesi Mammaria)
- **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, Ecocolor Doppler

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

■ DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

Direttore Sanitario

Dott. Francesco Leone

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

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

■ CENTRI E SERVIZI MULTIDISCIPLINARI

Direttore Sanitario

Dott. Francesco Leone

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

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



Editoriale

2



L'allattamento materno

Giorgio Pitzalis

4



Il basalioma

Massimo Marrazza

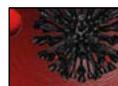
12



Intolleranza agli additivi

Federica Rota

15



A TUTTO CAMPO

Scoprire il sistema immunitario, per conoscerlo e preservarlo

Redazionale

19



Nanoparticelle e Nanomedicina

Mario Pezzella

20



IL PUNTO

Patologia scrotale acuta nell'età pediatrica

Fabio Ferro

26

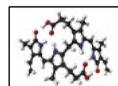


IMPARARE DALLA CLINICA

Fibrillazione atriale (FA) e nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO)

Antonio Santoboni - Paola Manzi

31



LEGGERE LE ANALISI

Bilirubinemia e la sindrome di Gilbert

Giuseppe Luzi

37



NOVITÀ PER IL MEDICO

Aggregazione piastrinica

Paolo Macca - Irene Carunchio

40



FROM BENCH TO BEDSIDE

a cura di *Maria Giuditta Valorani*

42

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:
Irene Carunchio, Fabio Ferro, Giuseppe Luzi, Paola Macca, Paola Manzi, Massimo Marrazza, Mario Pezzella, Giorgio Pitzalis, Federica Rota, Antonio Santoboni, 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 febbraio 2016

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.

UN'IMMUNITÀ PREISTORICA UTILE PER DIFENDERCI, MA ANCHE PER FAVORIRE ALLERGIE

Giuseppe Luzi



L'*Homo neanderthalensis*, più conosciuto come Uomo di Neandertal, è stato un ominide con grandi affinità con *Homo sapiens*. L'arco della sua vita si estende tra i 200.000 - 40.000/30.000 anni fa. È il così detto periodo paleolitico medio. La sua denominazione risale al sito di ritrovamento (la valle di Neander, presso Dusseldorf, in Germania). Dai reperti acquisiti nel corso degli studi effettuati è emerso che il *neanderthalensis* esprimeva un buon grado di evoluzione, con comportamenti e livelli di acquisizione tecnologica non molto diversi da quelli propri dell'*Homo sapiens*, in relazione ai diversi periodi del paleolitico analizzati. Infatti l'*Homo neanderthalensis*, nell'ultimo periodo della sua permanenza sulla Terra, ha condiviso per una buona frazione di tempo l'esistenza con l'*Homo sapiens*. Permane una serie di interrogativi sulla scomparsa, in tempo relativamente breve, del Neandertal, dovuta a cause non conosciute. L'uomo di Neandertal ha una presenza territoriale strettamente legata all'area europea. Sono seguite migrazioni nel Medio Oriente e una limitata espansione fino all'Asia centrale e nella Siberia.

Un altro "personaggio" entra in gioco in questo scenario (una sorta di terzo incomodo, come anche

venne scherzosamente definito) dopo una scoperta più recente, formalizzata nel marzo 2010. È l'uomo di Denisova. Si tratta di un ominide i cui resti sono stati rinvenuti in Siberia. Il reperto ha visto la luce nel 2008 nelle grotte di Denisova, per l'appunto, in Siberia. Grazie all'impiego di tecniche di comparazione genetica, si ritiene che i Denisoviani differissero sia dai Neandertal sia dagli esseri umani moderni, ma che fossero strettamente collegati ai Neandertal. Abbiamo quindi l'*Homo sapiens*, il Neandertal, e l'uomo di Denisova.

Perché questi "personaggi" sono così importanti nelle tappe evolutive? E, in particolare, per capire la risposta immunitaria? Come si intrecciano le loro storie?

Gli studi di genomica dimostrano che queste tre specie hanno avuto un comune antenato. Se analizziamo il DNA dei denisoviani e lo confrontiamo con popolazioni dell'uomo contemporaneo, possiamo vedere che esiste una forte affinità con questa specie in individui di Papua Nuova Guinea. Il quadro si complica se consideriamo come un maggior numero di alleli denisoviani siano riscontrabili in soggetti asiatici e del Sud America. Da questo riscontro è nata anche

l'ipotesi che tra *Homo sapiens* e il Denisova non sia avvenuto un incrocio diretto. È probabile invece che il Denisova si sia incrociato con il Neandertal dal quale, in un incrocio successivo con il sapiens, avremmo acquisito i relativi alleli. Ma in tutto questo l'immunità cosa c'entra?

La risposta, almeno in parte, viene da due recenti corposi lavori pubblicati su *The American Jour. of Human Genetics* [“*Genomic Signatures of Selective Pressures and Introgression from Archaic Hominins at Human Innate Immunity Genes*” - *The American Journal of Human Genetics* 2016; 98: 5–21, realizzato da un gruppo di ricerca dell'Istituto Pasteur di Parigi e della *The Rockefeller University* di New York e “*Introgression of Neandertal-and Denisovan-like Haplotypes Contributes to Adaptive Variation in Human Toll-like Receptors*” prodotto da scienziati del *Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie* - *The American Journal of Human Genetics* 2016; 98:22–33].

Per comprendere l'importanza di queste due pubblicazioni dobbiamo ricordare in breve come è organizzata la risposta immunitaria. Il nostro organismo è in grado di difenderci da vari patogeni grazie a un combinato disposto della risposta innata e di quella adattativa (legata alla risposta dei linfociti e dotata di memoria). Nella risposta innata hanno un ruolo importante i *Toll Like Receptor* [TLR]. La struttura del nostro sistema immunitario è il derivato di un mixing comprendente l'eredità di arcaici predecessori, mixing verificatosi circa 60.000 anni or sono.

In questa fase gli esseri umani moderni si sono trasferiti dall'Africa e hanno incontrato l'*Homo neanderthalensis* (già presente in Europa). L'incrocio tra le due specie ha consentito probabilmente di rinforzare il sistema immunitario dell'*Homo sapiens*. In particolare l'incontro tra Neanderthal, uomo denisoviano ed esseri umani arcaici ha consentito un migliore assetto genetico, con specifico riferimento proprio alla famiglia dei TLR (elementi molecolari costitutivi essenziali dell'immunità innata). Del resto l'osservazione, pur originale e frutto di un intenso lavoro di ricerca e di analisi, è coerente con quanto dimostrato in precedenza da altre indagini che hanno messo in evidenza come dall'uno al sei per cento di genomi in euroasiatici contemporanei siano stati acquisiti dai

Neandertal e dai Denisoviani. Nello specifico della ricerca effettuata (contributo del gruppo del *Max Planck Institut*), si sottolinea il ruolo “funzionale” ereditato sui geni TLR1, TLR6 e TLR10 (componenti della risposta immunitaria innata).

I TLR svolgono un'azione critica nel controllo di alcuni germi patogeni (batteri, funghi, parassiti vari). La loro attivazione avvia risposte infiammatorie e coopera con la risposta immunitaria adattativa (della quale sono responsabili i linfociti).

Di grande rilievo, e in qualche modo anche sorprendente, l'osservazione che il cluster TLR1-6-10 esprima a livello genetico la più marcata eredità sia nel gruppo europeo sia in quello euroasiatico.

Gli incroci con Neandertal e Denisoviani hanno “agitato” sul nostro DNA relativo ai tre diversi recettori della famiglia dei TLR. In particolare, le variazioni degli alleli TLR1 e TLR6 sembrano essere un'eredità del Neandertal, mentre quelle riguardanti TLR10 sarebbero in ultima analisi conseguenza del pregresso legame con l'uomo di Denisova, che visse in Siberia e si accoppiò con i Neanderthal (e forse con il sapiens).

Sembra, in buona sostanza, che l'*Homo sapiens* debba, almeno in parte, ringraziare il Neandertal. Infatti è probabile che l'*Homo neanderthalensis* (presente in Europa e in Asia Occidentale oltre 200.000 anni prima dell'arrivo dell'uomo moderno) abbia acquisito un adattamento ottimale all'alimentazione, al clima e fosse ben organizzato per contrastare l'aggressione di vari microrganismi patogeni.

Insomma, incrociandoci con l'uomo di Neandertal, avremmo guadagnato un ricostituente per il sistema immunitario. Ma se i geni dei Neandertal e dei Denisoviani hanno rinforzato la nostra capacità immunitaria, il potenziamento è con ogni probabilità anche all'origine di patologie a carico dell'immunità, in particolare i tre geni interessati correlano con allergie di vario tipo, rendendo alcune persone a maggior rischio di asma, allergie alimentari e altri disturbi.

Gli studi citati in questo editoriale dimostrano come ogni componente del nostro assetto biologico sia strettamente correlata ai processi evolutivi di specie. E in questo senso possiamo anche considerare la stessa predisposizione di alcuni gruppi di uomini moderni a sviluppare malattie allergiche e del sistema immunitario in generale. ■

L'ALLATTAMENTO MATERNO

Giorgio Pitzalis



Maestro della Maddalena, Madonna del Latte tra San Leonardo del Limosino, San Pietro, angeli e storie di San Pietro (fine del XIII secolo), Yale University Art Gallery.

L'alimentazione del neonato e del lattante ha un unico grande protagonista: **il latte materno**. Rappresenta l'alimento ideale per il neonato per tutto il primo anno di vita; è sicuro dal punto di vista microbiologico; è bilanciato da un punto di vista nutrizionale; contiene sostanze immunologicamente attive; è economico; è specie-specifico. Inoltre, l'allattamento al seno crea tra madre e figlio un rapporto speciale ed esclusivo attraverso il quale provvedere al nuovo nato e alla sua alimentazione, diventando per questo uno strumento di comunicazione ed affettività.

Attraverso l'allattamento al seno avvengono le prime comunicazioni, e si opera un superamento del concetto di nutrimento "fisico" con un nuovo nutrimento "psicofisico".

Il latte materno può rappresentare l'alimento esclusivo del bambino per tutti i primi 6 mesi di vita. L'*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS) raccomanda l'allattamento materno esclusivo per almeno i primi sei mesi di vita del bam-

bino, mantenendo il latte materno come alimento principale fino al primo anno di vita pur introducendo gradualmente cibi complementari.

Il primo consiglio da dare a una mamma che allatta è quello di avere fiducia in una buona riuscita dell'allattamento, di fidarsi di se stessa e del proprio bambino.

Dopo due o tre giorni dal parto (tempo fisiologico, che va atteso per la formazione della montata latte, senza introdurre altra forma di nutrizione), il colostro si trasforma gradualmente in latte di transizione, e successivamente, nelle prime due o tre settimane, in latte maturo. Rispetto al colostro il latte diventa più opaco, ed è di colore bianco.

Occorre tenere presente che ogni lattante ha esigenze particolari e che numero e ore dei pasti e durata delle poppate vanno adattati ad ogni singolo caso. Dal momento che non è sempre possibile stabilire quanto latte assuma il bambino, se non con la tecnica della doppia pesata, è necessario usare strumenti alternativi per verificare l'adeguata

alimentazione.

L'aspetto del lattante, la quantità di urina emessa in un giorno, il comportamento tra un pasto e l'altro, possono indicare se si alimenta a sufficienza. Inoltre, se il bambino evacua 2-3 volte al giorno per le prime tre settimane, e almeno un volta ogni 3-4 giorni in seguito, dimostra di stare bene e cresce regolarmente 200 g ogni settimana nei primi mesi (anche se un limite minimo è rappresentato da 125 g non c'è da preoccuparsi e/o intervenire). Per avere un'idea della quantità di latte materno necessario all'accrescimento del neonato si calcola, in media, 150 ml/kg al giorno.



Come allattare. Nella posizione classica la madre deve stare seduta comodamente, su una sedia bassa o con i piedi poggiati su uno sgabello, in modo che le ginocchia rimangano sollevate, affinché le gambe sostengano il bambino.

La madre non deve abbassare il busto sopra il bambino, ma viceversa è il bambino che deve essere portato al seno. È importante che la madre e il bambino siano nella posizione detta ventre contro ventre, cioè che non sia il fianco del bambino orientato verso la madre, ma il torace e il ventre. Il bambino sarà orizzontale, con il naso davanti al capezzolo e le ginocchia all'altezza dell'altra mammella, sostenuto da una o entrambe le braccia della madre.

L'orecchio, la spalla e l'anca del neonato saranno allineati. Il neonato è attaccato corret-

tamente quando: la sua bocca è ben aperta e il labbro inferiore è incurvato in fuori; è più visibile l'areola al di sopra del labbro superiore rispetto al labbro inferiore (i dotti galattiferi sono spremuti dal movimento della lingua); il mento del neonato tocca il seno; sono visibili lente e profonde suzioni; il lattante deglutisce e non vi sono rumori o segnali di una suzione a vuoto; la mamma, infine, non avverte dolore.

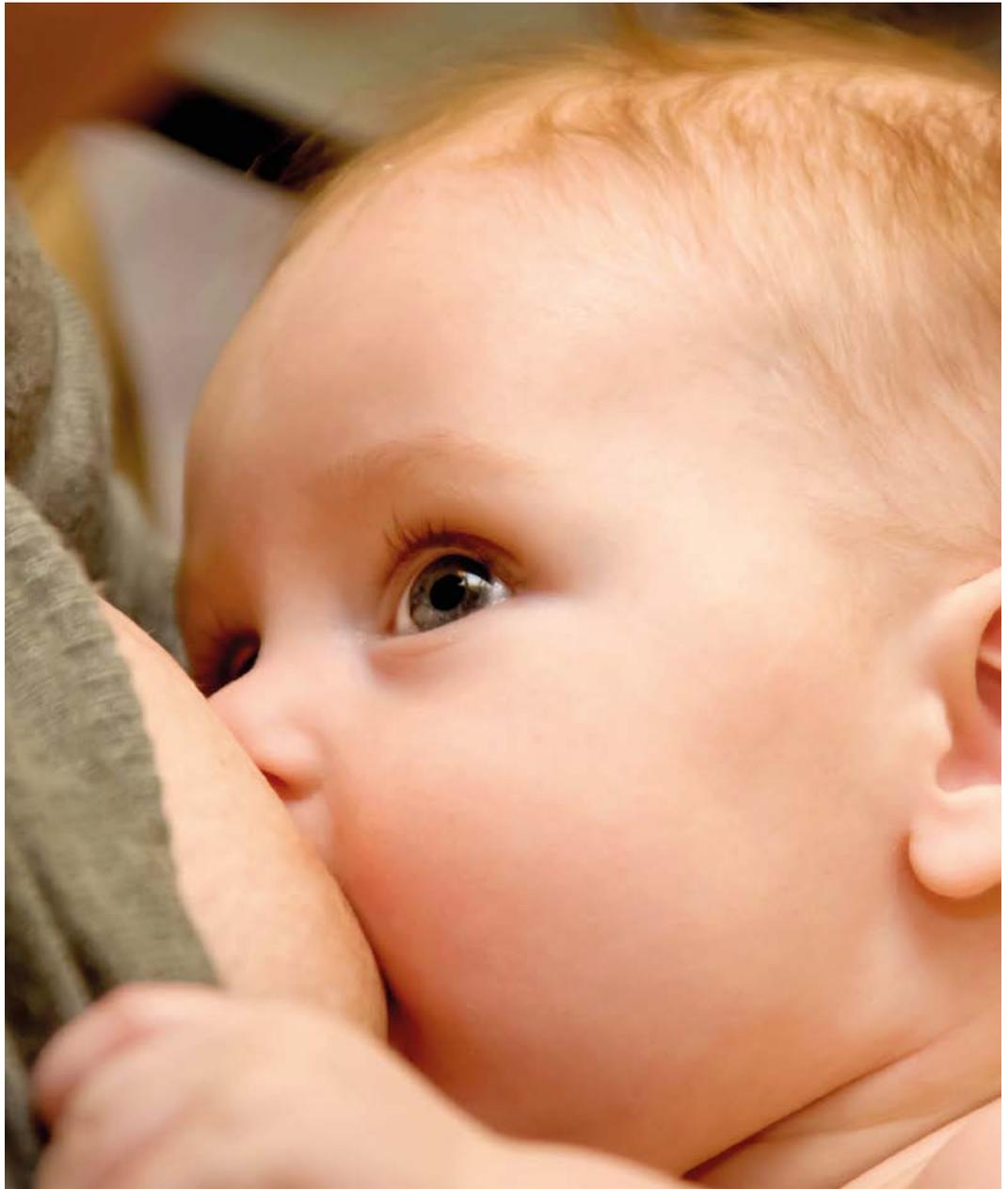
I vantaggi dell'allattamento materno sono sia fisici che psicologici: il bambino assume attraverso il latte materno nutrienti e anticorpi. Inoltre il legame affettivo fra madre e bambino viene rafforzato grazie all'allattamento materno.

Nel caso la donna debba tornare a lavorare quando il bambino è ancora piccolo, è possibile spremere il latte materno (manualmente, o con gli appositi tiralatte reperibili in commercio) e conservarlo in frigorifero (un giorno) o nel congelatore (tre mesi) per poi somministrarlo al neonato, possibilmente con un

bicchierino o un cucchiaino, o con il biberon. Anche se questo metodo non risponde al bisogno di suzione non nutritiva, è comunque un ottimo metodo per permettere alla donna di allontanarsi dal bambino.

Quanto tempo si può conservare il latte materno? Se è possibile, si consiglia di raccogliere il latte poco prima della poppata. La conservazione del latte materno fresco, estratto in modo igienicamente corretto e maneggiato con cura, è sicura per 4 ore a temperatura ambiente (15-25°C) e per 24-48 ore in frigorifero (+ 4°C). Se è previsto un periodo di conservazione più prolungato è necessario mantenere il latte in freezer a -20°C.

La conservazione del latte congelato è consigliata per un periodo massimo di 3 mesi.



Allattamento materno e false credenze.
Non è vero che...

- Il colostro non è sufficiente per prevenire l'ipoglicemia nei neonati a termine.
- Bisogna fare la "doppia pesata" nei primi giorni.
- Il latte della mamma può essere "leggero".
- Le donne miopi non possono allattare.
- Nel sospetto di ittero da latte materno, il latte della mamma va sospeso.
- Il neonato di basso peso o il prematuro hanno bisogno di "latti speciali" e non di quello materno.
- Allattare frequentemente riduce la produzione di latte.
- Una madre deve bere latte per produrre latte.
- I bambini riescono ad ottenere tutto il latte di cui hanno bisogno nei primi 5-10 minuti dalla poppata.

- Le madri che allattano devono sempre usare entrambi i seni ad ogni poppata.
- L'allattamento frequente può portare alla depressione "post-partum".
- Alcuni bambini sono allergici al latte della propria madre.

Principi nutritivi del latte materno

Calorie

Il fabbisogno energetico del lattante, espresso come quoziente energetico (kcal/kg/die) si modifica nelle varie età. In genere è pari a 85 kcal/kg/die nel neonato a termine, aumenta a 120 nel primo trimestre di vita e giunge a 100 al termine del primo anno di vita. Ricordiamo che nell'adulto il quoziente energetico medio è pari a 43 kcal/die per kg (peso ideale). In media l'apporto calorico del latte materno è pari a 67 (61-70 kcal/100 ml).

Proteine

Le proteine svolgono un ruolo fondamentale sia dal punto di vista strutturale che funzionale. Esse infatti, oltre a costituire la struttura portante dei vari tessuti, sono coinvolte praticamente in tutte le attività biologiche ed enzimatiche, di trasporto molecolare, di motilità cellulare e di difesa dell'organismo.

Anche i neonati pretermine non presentano problemi di digestione delle proteine. In mancanza di un vero e proprio sistema di deposito, le proteine introdotte in eccesso con la dieta vengono dirottate a fini energetici con l'esaltazione dei processi di ossidazione e conseguente aumento della produzione di urea.

In generale, alcuni aminoacidi, presenti nelle proteine non sono sintetizzabili dall'organismo (essenziali) e sono *istidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina*. Altri sono ritenuti semi-essenziali, almeno nelle prime età della vita (*cisteina, tirosina, taurina*).

L'aminoacidogramma del latte umano differisce sensibilmente da quello del latte vaccino. Infatti, il latte materno ha un contenuto maggio-

re di cistina e minore di metionina e di aminoacidi aromatici, difficilmente metabolizzabili dal neonato.

In particolare, il latte vaccino ha un contenuto maggiore di fenilalanina e di tirosina. Circa il 6.5% delle calorie totali presenti nel latte materno maturo è di origine proteica. Hanno valore biologico praticamente pari a 100. La quota azotata totale è di circa 12 g/l, ma la reale concentrazione proteica è pari a 8,9 g/l, in quanto la restante parte è costituita da azoto non proteico. Quest'ultimo rappresenta circa il 25 % dell'azoto totale contenuto nel latte materno.

È composto da urea, creatina, creatinina, acurico, aminoacidi liberi (acido glutamico, glutamina e taurina), nucleotidi e poliamine. In particolare, alla taurina (assente nel latte vaccino), sono attribuite numerose funzioni: modulazione della crescita, regolazione della permeabilità della membrana del muscolo cardiaco, modulazione dell'apparato neuroendocrino, funzione di neurotrasmettitore cerebrale, conservazione della funzione e ultrastruttura retinica.

Le proteine del latte di donna sono costituite da *caseina e sieroproteine*. Le caseine sono fosfoproteine sintetizzate dalla ghiandola mammaria a partire dagli aminoacidi presenti nel sangue materno mentre le proteine del siero di latte sono filtrate o attivamente trasportate nel secreto ghiandolare. La *caseina* (essenzialmente alfa 1 e beta) del latte vaccino è 6 volte superiore a quella del latte materno (quasi esclusivamente di tipo beta).

Le *sieroproteine*, ad elevato valore nutrizionale, sono maggiormente presenti nel latte materno e sono costituite da alfa-lattoalbumina, lattoferrina (regola l'omeostasi marziale, la differenziazione cellulare, la difesa contro infezioni microbiche, l'attività antinfiammatoria e antineoplastica), sieralbumina, lisozima, IgA secretorie, IgM, IgG. Nel latte di donna è assente la *beta-lattoglobulina*, proteina fortemente allergizzante, che invece è la principale componente delle sieroproteine del latte vaccino. Il rapporto siero/caseina nel latte materno è, in media, 60:40-50:50 nel latte maturo, mentre nel latte vaccino è 18:82.



L'assunzione media raccomandata di proteine è pari, nel primo anno, a 1,5-2,5 g/kg/die. In particolare il livello di sicurezza corretto per la qualità proteica italiana (Larn 1996) consiglia un apporto di 2,09 g/kg/die tra 6-9 mesi e 1,87 g/kg/die tra 9-12 mesi.

La IV revisione LARN (2014) raccomanda l'assunzione di 1,32 g/kg/die da 6 a 12 mesi di vita.

Glucidi

Il latte umano contiene 6,5-7 g/100 ml di lattosio contro il 4,8 g del latte vaccino. La maggior ricchezza in lattosio del latte umano rispetto al latte vaccino corrisponde alle esigenze del lattante, in quanto l'elevato contenuto in lattosio

determina bassi valori del pH, che hanno un ruolo importante nell'aumentare la resistenza nei confronti delle infezioni gastrointestinali. Inoltre il lattosio favorisce l'utilizzazione delle proteine e degli aminoacidi liberi e incrementa l'assorbimento intestinale di calcio e magnesio. In aggiunta, il glucosio e il galattosio, derivati dalla scissione del lattosio, partecipano alla sintesi dei *cerebrosidi*, indispensabili per la normale maturazione del sistema nervoso centrale. Fino a pochi anni or sono si riteneva che l'unico vero zucchero rappresentativo del latte materno fosse il lattosio. In realtà la quota glucidica è costituita anche dagli oligosaccaridi del latte materno. Sono oltre 130, costituiti da 3-10 unità monosacca-

ridiche e rappresentano quantitativamente il terzo componente (12-14 g/l) dopo il lattosio ed i lipidi.

Anche nel latte vaccino sono presenti oligosaccaridi ma in quantità limitata (0.5-1 g/l). Sono sintetizzati dalla ghiandola mammaria da specifiche transferasi che aggiungono monosaccaridi alla molecola base lattosio. Contengono glucosio, galattosio, N-acetil-glucosammina, fucosio, acido sialico. Gli oligosaccaridi rappresentano una fonte calorica che mantiene bassa la osmolarità del latte umano, favoriscono lo sviluppo della flora bifidogena (effetto prebiotico), competono con virus, batteri e loro tossine, impedendone l'adesione ai recettori dell'organismo (glicoproteine e glicolipidi); alcuni di essi (fucosio ed ac. sialico) sarebbero coinvolti utilmente nella sintesi di molecole quali gangliosidi e glicoproteine cerebrali. Studi dimostrano che la presenza nelle feci di oligosaccaridi non degradati regolano la motilità intestinale, al pari delle fibre alimentari.

Nel latte materno sono anche presenti i nucleotidi, precursori degli acidi nucleici che, oltre ad avere importanti funzioni trofiche sulla mucosa dell'apparato digerente, contribuiscono all'assorbimento intestinale del ferro (analogamente alla lattoferrina) e concorrono alla sintesi degli acidi grassi polinsaturi a lunga catena nei primi mesi di vita.

Sono composti a basso peso molecolare costituiti da una base azotata (adenina, citosina, guanina, tiamina o uracile), da un pentoso (ribosio o desossiribosio) e da uno a tre gruppi di fosfato. Favoriscono la crescita dei bifobatteri, favoriscono l'aumento dei livelli plasmatici di HDL-C e ac. grassi a lunga catena (DHA), aumentano la produzione di IgA, di IgM e di IgG anti-beta-lattoglobulina ed anti-caseina, aumentano l'attività delle cellule natural-killer.

Lipidi

I lipidi sono sostanze organiche praticamente insolubili in acqua, presenti nell'organismo umano per assolvere a tre funzioni fondamentali: sono un'importante riserva energetica (1 grammo fornisce circa 9 kcal); sono componenti fondamentali delle membrane cellulari in tutti

i tessuti, sono precursori di sostanze regolatrici del sistema cardiovascolare, della coagulazione del sangue, della funzione renale e del sistema immunitario come prostaglandine, trombossani, prostaciclina e leucotrieni.

I lipidi alimentari (oli e grassi), oltre a fornire energia, fungono da trasportatori per le vitamine liposolubili e provvedono al fabbisogno di Acidi Grassi Essenziali (AGE o EFA = Essential Fatty Acids).

Il latte materno fornisce al neonato circa il 50% dell'apporto energetico sotto forma di lipidi. Il contenuto totale di grassi aumenta gradualmente durante l'allattamento (da 2,5 g % nel colostro a 4,5 g/100 ml nel latte maturo) ed il lattante assimila il 95% del grasso assunto.

Il 98% della quota lipidica è rappresentato da trigliceridi (composti da acidi grassi), l'1% da fosfolipidi, mono e digliceridi. Il 29% degli acidi grassi presenti nel latte umano deriva dalla dieta ed il 59% dal fegato e dal tessuto adiposo. Il colesterolo è presente nell'ordine di 10-20 mg/100 ml e non è influenzato da dieta della nutrice.

Questo valore, maggiore rispetto a quella del latte vaccino, è considerato utile per la sintesi degli ormoni steroidei e degli acidi biliari.

Gli acidi grassi saturi, caratterizzati dal fatto che tutti i legami di C sono collegati da un solo legame, hanno prevalentemente significato energetico; tra gli acidi grassi monoinsaturi l'*acido oleico* (18:1 n-9), oltre ad una funzione energetica, svolgerebbe un'attività favorente la formazione delle HDL-C.

La specie umana è dotata di sistemi enzimatici che permettono la sintesi di acidi grassi saturi e monoinsaturi, ma non dell'*acido alfa-linolenico* (LNA, 18:3 n-3) e dell'*acido linoleico* (LA, 18:2 n-6). La conversione degli acidi grassi della serie n-3 in n-6 e viceversa non è possibile: entrambe le serie sono considerate essenziali.

Nel latte materno gli ac. grassi insaturi sono prevalenti; in particolare il 42% sono formati da ac. oleico e dall'LA. Invece, il latte vaccino contiene una scarsa quantità di LA (2% degli acidi grassi totali) a differenza del latte umano (6-8%).

Sempre nel latte materno il 41% ac. grassi sono saturi e l'acido palmitico (16:0) rappresenta il 25% degli ac. grassi e più del 70% risulta esterificato in posizione 2 (beta).

L'acido docosaesaenoico (DHA, 22:6 n-3) e l'acido arachidonico (AA 20:4 n-6) sono i derivati a lunga catena (LC-PUFA o LCP), rispettivamente di LNA e LA. Il DHA e l'AA possono essere sintetizzati a partire dai loro precursori, ma questa via sembra essere poco "efficiente". In particolare, il feto ed il neonato non dispongono delle elongasi e desaturasi per la sintesi degli acidi grassi polinsaturi a catena molto lunga.

Per questo nel latte materno sono presenti l'AA (12-16 mg/dL) e il DHA (6-8 mg/dL). Il loro livello è correlato all'apporto dietetico materno.

In particolare, il latte di donne vegetariane contiene livelli più elevati di LNA e DHA rispetto alle mamme onnivore. Sempre nel latte vaccino, il contenuto di AA è pari a 5 mg/dL mentre minore è l'apporto di DHA (3 mg/dL).

Gli LCP n-3 ed n-6 contribuiscono in maniera cruciale allo sviluppo cerebrale (DHA) e dei fotorecettori retinici (AA). I livelli di LCP della serie n-3 nel latte umano dipendono maggiormente dalla dieta materna rispetto alla serie n-6. I livelli di n-6 tendono ad aumentare solo in seguito a supplementazioni orali "acute" di LCP n-3 ed in maniera "temporanea". Nel latte umano il rapporto tra n-6/n-3, ovvero LA/LNA è pari a 6:1, considerato ottimale.

Minerali

Il contenuto totale di sali minerali del latte umano è pari a 0,15-0,25 g/100 ml. Rispetto al latte umano il latte vaccino ha un contenuto di minerali 3 volte superiore ad eccezione di ferro e rame. In particolare, il rapporto Ca:P è 2:1 nel latte materno e 1,3:1 nel latte vaccino.

Vitamine

Sono tutte presenti in adeguata misura nel latte materno tranne la vitamina D. Pertanto è corretta un'integrazione di 400 UI di vit. D durante tutto il primo anno di vita. Il latte, compreso quel-

lo vaccino, può validamente contribuire a soddisfare i fabbisogni vitaminici del bambino anche dopo i primi mesi di vita,

Ecosistema intestinale

Il latte materno induce un fisiologico sviluppo dell'ecosistema intestinale caratterizzato dalla preminenza dei bifidobatteri e da una limitata presenza di clostridi e di enterobatteri. Questa condizione protegge dalle infezioni intestinali dovute a vari patogeni; favorisce e mantiene uno stato di benessere; elimina i disturbi dovuti ad un'alterazione delle funzioni intestinali. In particolare, i bifidobatteri stimolano il sistema immunitario e incrementano la produzione di IgA, riducendo anche le infezioni da Rotavirus. Inoltre, i bifidobatteri migliorano il transito intestinale, riducendo la stipsi.

Sistema immunitario

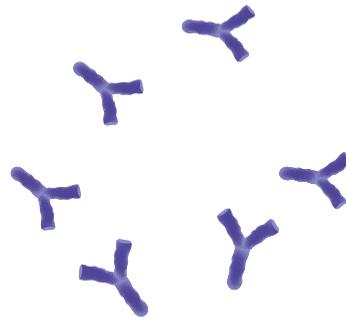
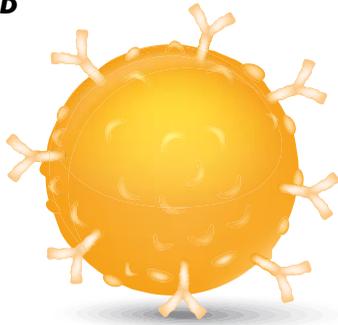
Le continue modificazioni del latte materno, poppata dopo poppata, permettono di tutelare il neonato dai germi patogeni, conferendo al latte stesso, la straordinaria peculiarità di risultare il miglior alimento per proteggere il bambino contro quei microrganismi ai quali è esposta la diade madre-lattante.

Tra i fattori di difesa anticorpali del latte materno grande importanza assumono le immunoglobuline IgA secretorie (SIgA), specificatamente dirette contro gli antigeni presenti nell'ambito domestico e contenute in quantità più elevata rispetto ai livelli ematici materni. Sono anche presenti immunoglobuline (IgG, IgM), T e B linfociti.

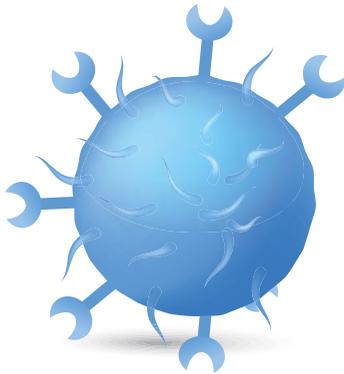
Fattori di difesa non anticorpale sono rappresentati da macrofagi, polimorfonucleati, lattoferrina (proteina ferrochelante ad azione batteriostatica), lisozima, lipasi, ac. grassi, agenti promotori della crescita di microrganismi protettivi (fattore bifidogeno), oligosaccaridi, gangliosidi, fattori del complemento, amino-zuccheri, ac. sialico, monogliceridi, polinsaturi a lunga catena.

Sono inoltre presenti agenti ad azione antinfiammatoria (antiossidanti, prostaglandine, poliammine, cortisolo, glutamina) e molecole immunomodulatrici (interleuchine, nucleotidi).

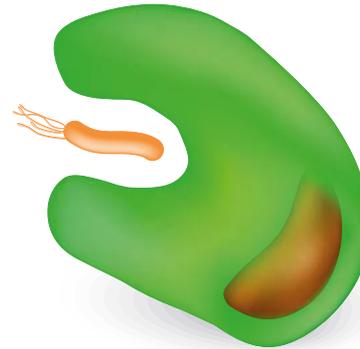
Cellule - B



Cellule - T



Macrofagi



In conclusione, il latte materno è comunque insostituibile e il latte vaccino non può e non deve essere utilizzato sotto il primo anno di vita per diversi motivi.

- Ha un contenuto 3,5 superiore di proteine con un rapporto caseina/siero proteine pari a 82:18 contro 40:60 del latte materno. Questo comporta un aumento dei processi putrefattivi intestinali, dell'azotemia, dell'escrezione di urea e del carico renale di soluti.
- I grassi saturi sono prevalenti rispetto agli ac. grassi insaturi.
- Presenta una carenza di AGE ed assenza di LCPUFA.
- I minerali nel latte vaccino sono contenuti in misura pari a 3,5 volte rispetto al latte materno; que-

sto, unitamente al maggiore contenuto proteico, determina un aumento del carico osmolare renale (221-228 mOsm/l contro 79 mOsm/l del latte materno).

- L'apporto di ferro con il latte vaccino è ridotto rispetto al maggior assorbimento intestinale di ferro ottenuto con il latte materno.
- Il latte vaccino può determinare microemorragie intestinali con sangue occulto nelle feci. Questo determina il rischio di IDA (iron deficiency anemia) fin dal secondo semestre di vita.

Nonostante le evidenze, è sorprendente come molti genitori e anche molti medici-pediatrati abbiano l'errata sensazione che il latte vaccino sia l'alimento perfetto per far crescere i bambini. ■

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 dott. Armando Calzolari.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

■ IL BASALIOMA

Massimo Marrazza



Basalioma recidivante della pinna nasale di sin

Il basalioma (o carcinoma basocellulare) è un tumore a lento accrescimento, ad aggressività locale, che causa raramente, metastasi. Prende origine dai cheratinociti degli strati più profondi dell'epidermide per trasformazione tumorale ed è considerato a bassa malignità.

Recenti studi di immunoistochimica sostengono che i basaliomi si sviluppano dalle cellule pluripotenti presenti sia nello strato basale e in quello spinoso dell'epidermide sia da quelle epiteliali esterne del follicolo pilifero. Quindi sarebbe più un tumore annessiale.

È tra le neoplasie non melanomatose più diffuse ed è in aumento negli ultimi anni soprattutto nelle aree assolate e nei soggetti che per occupazione sono più esposti all'ambiente esterno. È più frequente negli individui in età avanzata, nei soggetti con pelle chiara e nei maschi.

Meno frequente nei soggetti di pelle scura.

Si sviluppano soprattutto a livello delle parti del corpo più esposte al sole: viso, orecchie, cuoio capelluto, spalle.

I fattori di rischio principali sono:

- l'esposizione continuata ai raggi ultravioletti sia UVA che UVB: l'esposizione induce mutazioni del DNA delle cellule epidermiche, deprime la funzione del sistema immunitario e riduce l'attitudine dell'organismo a riconoscere le cellule tumorali; inoltre l'esposizione costituisce solo il fattore iniziante del processo carcinogenetico che si manifesterebbe solo dopo molti anni;
- raggi X (irradiazioni terapeutiche, esami radiologici reiterati);
- terapia PUVA ;
- ingestione cronica o esposizione a composti a base di arsenico inorganico.

Aspetti clinici e tipologie

I basaliomi in fase iniziale non presentano sintomi; quando diventano più grandi e in uno stadio più avanzato possono provocare dolore e prurito.

L'aspetto è variabile e si possono presentare sotto forma :

- A) di chiazza rosa-rossa ricoperta da croste o come una chiazza di dimensioni variabili, di forma ovalare con orletto perlaceo periferico con capillari (*basalioma piano*);
- B) di nodulo, anche questo di dimensioni varie, di aspetto translucido, duro, di colorito bianco-roseo, ma facilmente friabile (*basalioma nodulare*);
- C) di chiazze arrossate e/o desquamanti con esile orletto periferico (*basalioma superficiale e pagetoide*);
- D) di un'ulcerazione superficiale o profonda con orletto rilevato, duro e margini frastagliati che invade i tessuti sottostanti (*basalioma ulcerativo*);
- E) di una chiazza bianco-giallastra, cerea, dura ed incassata nel derma, difficile da individuare (*basalioma sclerodermiforme*): esistono forme primitive di questo tipo di tumore e secondarie a recidive di trattamenti;
- F) di nodulo/papula pigmentata (dal blu al nero) per la presenza nel loro interno di pigmento melanico con disposizione a piccoli punti o in macule grigiastre (*basalioma pigmentato*);
Altre forme meno frequenti sono quelle: *vegetante, angiomatosa, papillomatosa e pedunculata*.

Evoluzione

Il basalioma, a differenza del carcinoma spinocellulare metastatizza solo eccezionalmente e la sua evoluzione locale è caratterizzata dalla progressiva estensione ai tessuti adiacenti: il derma per contiguità, la fascia, il periostio... e può avvenire asimmetricamente e questo spiega le recidive alla rimozione chirurgica.

La tendenza all'invasione profonda è maggiore in alcune zone (solchi naso-genieni, alle tempie, ali del naso, nella metà superiore del naso, meato acustico esterno e nel canto palpebrale). In genere

il pericondrio e il periostio inizialmente costituiscono una barriera alla diffusione del tumore, ma con il tempo anche la cartilagine e l'osso possono essere coinvolti.

Per la diagnosi bisogna sottoporsi periodicamente a un'accurata visita dermatologica sia mediante esame visivo con lente di ingrandimento sia con l'ausilio di videoscopio. Nei casi dubbi si può ricorrere a una biopsia, cioè al prelievo di una porzione di tessuto che verrà poi analizzato al microscopio.

Trattamento

I carcinomi basocellulari se trattati nelle fasi iniziali, guariscono nella quasi totalità dei casi. Il trattamento deve essere scelto in funzione alle caratteristiche della neoplasia e del contesto (età e condizioni generali del paziente, problemi anestesiológicos e così via). Esistono due grandi scelte terapeutiche: quella della distruzione in situ della neoplasia e quella dell'asportazione (dipende dalla valutazione, dal giudizio e dall'esperienza dello specialista).

La *rimozione chirurgica*, rappresenta il trattamento di prima scelta, offre il vantaggio di poter eseguire un esame istologico della lesione, che conferma la diagnosi, e di poter controllare i margini di resezione. Inoltre viene in genere effettuata in anestesia locale.

Altre scelte terapeutiche che in genere si utilizzano nelle fasi iniziali della malattia e per le forme più superficiali sono:

- a) la *crioterapia*, nella quale il tumore viene bruciato con il freddo e si utilizza l'azoto liquido che applicato sulle lesioni provoca una necrosi per congelamento;
- b) farmaci *chemioterapici* (5-fluorouracile) per uso topico;
- c) farmaci per uso locale che stimolano le difese contro il tumore;
- c) fotodinamica, tecnica impiegata per distruggere selettivamente le cellule tumorali mediante irraggiamento. La selezione delle cellule neoplastiche avviene mediante applicazione di un unguento in grado di legarsi specificamente ad esse e di renderle identificabili alla terapia. ■



Basalioma regione zigomatica di sin



Basalioma nodulare



Basalioma pigmentato



Altro basalioma pinna nasale di sin



Particolare del tumore ad ingrandimento



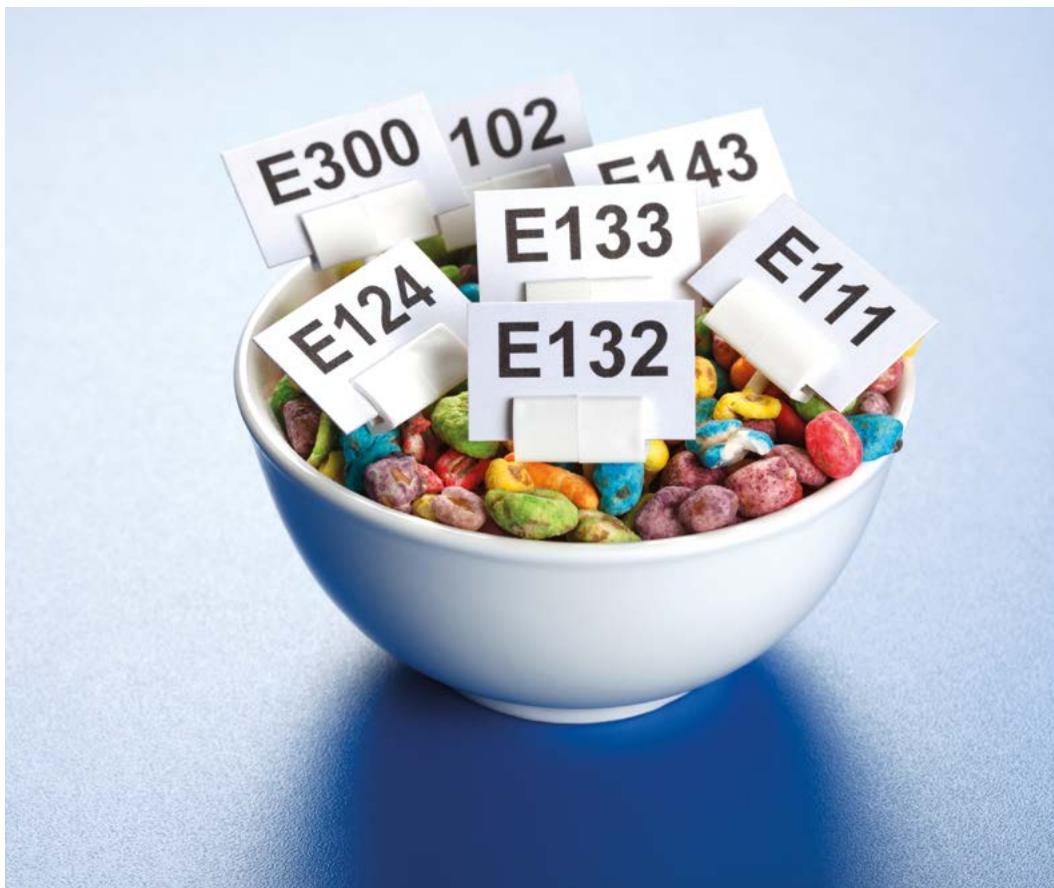
Basalioma superficiale

Massimo Marrazza, specialista in Dermatologia, svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Dermatologia.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

INTOLLERANZA AGLI ADDITIVI: UN PROBLEMA REALE?

Federica Rota



L'intolleranza alimentare è spesso confusa con una serie di sintomi negativi che possono essere coincidenti con l'ingestione di cibo. L'intolleranza alimentare è definita come una reazione in cui i sintomi devono essere *oggettivamente riproducibili* e non devono coinvolgere un meccanismo immunologico.

Un termine più preciso è "ipersensibilità ad alimenti non allergica", in contrasto con le allergie alimentari vere e proprie, che sono dovute a un meccanismo immunologico.

Alcune persone vanno incontro a reazioni avverse da alimenti causate dagli additivi alimentari, ma la prevalenza di queste reazioni è assai ridotta,

essendo stimata tra lo 0,01 e 0,2% nella popolazione generale. I sintomi riferiti variano da orticaria/angioedema, prurito, asma, rinite, dermatite atopica, fino ad un comportamento iperattivo nei bambini. La percentuale globale di reazioni dovute a intolleranza alimentare riportate dai pazienti varia dal 7 al 20%. Un dato interessante è che la percentuale riportata è circa 10 volte superiore rispetto alla prevalenza reale, stabilita attraverso il test di provocazione orale in doppio cieco controllato con placebo (DBPC).

Reazioni al cibo non legate a meccanismi immunologici, possono verificarsi anche a causa di deficit enzimatici (es. intolleranza al lattosio o

fenilchetonuria) o effetti farmacologici (es. amine vasoattive come tiramina e istamina contenute nei formaggi e negli alimenti conservati possono indurre sintomi).

Si definisce additivo alimentare ogni sostanza sprovvista di valore nutritivo, non consumata come alimento di per sé e non normalmente usata come ingrediente tipico dell'alimento, aggiunta intenzionalmente per uno scopo tecnologico nel corso della fabbricazione, lavorazione, preparazione, confezione, imballaggio, che si ritrova nell'alimento o nei suoi sottoprodotti divenendone un componente a tutti gli effetti. (D.M. 31/3/65).

I principali additivi utilizzati in commercio si dividono in:

- 1) **antimicrobici e conservanti** che presentano proprietà antisettiche, fungistatiche e antifermentative; tra questi ricordiamo:
 - i benzoati che si trovano in vini, bibite analcoliche, formaggio, maionese;
 - i solfiti che si trovano in aceto, liquori, vini, mosti, birra, bibite analcoliche, marmellate, crostacei, baccalà, sottaceti, biscotti, succhi di frutta;
 - l'acido sorbico che si può trovare nell'aceto, formaggi, maionese, pane confezionato, pizze precotte, ravioli, tortellini, succhi di frutta, frutta secca;
- 2) **nitriti o nitrati** che vengono utilizzati nelle carni preparate o conservate;
 - **antiossidanti** che hanno funzione di prevenire l'irrancidimento e imbrunimento dei grassi;
 - **addensanti, emulsionanti e gelificanti** che garantiscono aspetto e consistenza nel tempo; ad esempio il sorbitolo impiegato in dolci, chewing gum, lievito, caramelle;
- 3) **coloranti** naturali e sintetici;
- 4) **esaltatori** di sapidità come il glutammato utilizzato nelle carni cotte conservate, pesce conservato, frutta tostata, paste con ripieno, gelatine, patatine, pop corn;
- 5) **aromatizzanti e dolcificanti**.

Un certo numero di additivi alimentari, sia naturali che artificiali, sono segnalati come causa di

sintomi fisiologici. Quasi sempre, queste reazioni non sono IgE-mediate. Tuttavia, è importante considerare la possibilità di un meccanismo allergico, anche se questo è veramente molto raro. Spezie presenti naturalmente, in genere causano sintomi attraverso effetti farmacologici (molte spezie contengono capsaicina che agisce sui nervi sensoriali). Tuttavia, in un numero molto limitato di persone, le reazioni possono avvenire tramite un processo IgE-mediato. Questi soggetti sono generalmente sensibili al polline di betulla o di artemisia, e la sensibilizzazione è dovuta alla cross-reattività con il polline. Le spezie implicate comprendono coriandolo, cumino, finocchio, prezzemolo, aglio, cipolla.

I meccanismi patogenetici di queste intolleranze rimangono dunque elusivi. Alcuni dati suggeriscono che il rilascio di istamina e la produzione diretta di leucotrieni possano giocare un ruolo patogenetico. Tuttavia in vista della scarsa risposta agli antistaminici, sembra improbabile che l'istamina svolga un ruolo centrale in questo caso.

Un paziente che si presenta all'osservazione del medico con una sospetta allergia ad additivi alimentari, deve essere sempre sottoposto ad una attenta anamnesi personale e familiare, test cutanei (SPT) con un ampio pannello di estratti commerciali di alimenti e adeguate indagini radiografiche e di laboratorio al fine di escludere malattie associate con il prurito (linfomi, parassitosi, policitemia vera e malattie epatiche).

Successivamente è indicato avviare una dieta di eliminazione priva di alimenti che contengono additivi. La tartrazina è uno degli additivi più studiati, è colorante artificiale per alimenti. È stato riportato che possa provocare orticaria, eczema, vasculite, asma e persino anafilassi, sebbene i dati a supporto di questa affermazione siano veramente limitati. In letteratura è segnalato qualche caso di orticaria acuta ricorrente da tartrazina verificato mediante DBPCFC (Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge).

Sono riportati casi di shock anafilattico da ipersensibilità IgE mediata al rosso carminio. I solfiti sono agenti conservanti che si trovano nella frutta secca, succhi di frutta (uva, limone,

lime), vino e cibi in salamoia: possono causare clinicamente broncocostrizione rilevabile in una piccola percentuale di adulti e bambini con asma. Anche se questo potrebbe essere confuso con una reazione allergica, gli effetti sul calibro delle vie aeree sono quasi certamente causati dal rilascio del biossido di zolfo, un irritante delle vie aeree, prodotto dall'azione dell'acido gastrico sul conservante. In un recente studio DBPCC (*Double-Blind Placebo-Controlled Challenge*) un paziente con prurigo cronica essenziale si è dimostrato intollerante a nitrati e solfiti.

L'acido benzoico (benzoato) è un conservante utilizzato principalmente in bevande alcoliche, cibi in salamoia e miele. I benzoati si trovano spesso in formulazioni liquide di farmaci pediatrici comuni, tra cui il paracetamolo e l'ibuprofene. In uno studio su 47 soggetti con orticaria acuta ricorrente postprandiale un paziente è risultato intollerante al sodio benzoato al DBPCC. Mediante DBPCC sono stati identificati inoltre casi di rinite aperiodica da sodio benzoato, sodio metabisolfito e glutammato di sodio. In ambiente professionale è stata dimostrata la possibile insorgenza di dermatite allergica da contatto e orticaria da contatto da benzoati. Sono segnalate anche sporadiche esacerbazioni di asma bronchiale.

Ci sono pochissimi dati in letteratura che implicano i salicilati nelle reazioni alimentari. I salicilati possono essere acetilati (ad esempio l'aspirina) e non-acetilati. I salicilati che si utilizzano negli alimenti sono generalmente non-acetilati (ad esempio metil-salicilato e altri sali salicilati) e si trovano in un'ampia varietà di alimenti vegetali e batteri. I salicilati acetilati possono provocare diversi sintomi durante i test di provocazione orale. Tuttavia, questi sono probabilmente meglio definiti come reazioni avverse da farmaci piuttosto che come ipersensibilità non allergica ad additivo alimentare.

Circa il 10-30% dei bambini con asma cronico moderato-grave sono sensibili all'aspirina ad un test di provocazione delle vie aeree, ma nei bambini con asma da lieve a moderata, solo il 2% sviluppa un broncospasmo clinicamente rilevante indotto da aspirina. Il meccanismo di azione

probabilmente coinvolge l'inibizione dell'enzima ciclossigenasi che causa uno spostamento verso la produzione di mediatori pro infiammatori.

Ad ogni modo ci sono pochissimi casi di bambini che hanno sintomi dopo aver consumato cibi ricchi di salicilati naturali. Uno studio DBPC non ha trovato alcuna prova di reazioni ai salicilati naturali in bambini con orticaria cronica, ma il dato interessante emerso è che molti cibi ricchi di salicilati contengono anche composti aromatici che potrebbero innescare sintomi: i salicilati possono quindi essere semplicemente un marcatore per la presenza di questi altri componenti. Si può concludere che non esiste alcuna base per suggerire ai bambini sensibili ai salicilati acetilati (aspirina) di evitare cibi contenenti salicilati non acetilati naturali.

Il glutammato monosodico (MSG) è stato originariamente estratto da alghe ma ora è ottenuto sinteticamente e utilizzato come un esaltatore di sapidità in molti alimenti. È stato additato come responsabile dell'innescare di una serie di reazioni incluso broncospasmo e un insieme di sintomi noti come *sindrome da ristorante cinese* che includono parestesia, palpitazioni, mal di testa e flushing. Tuttavia il 50% degli adulti che riferiscono di aver vissuto una sensibilità al MSG, in uno studio DBPC una metà di essi ha anche riferito sintomi al placebo, e i sintomi riportati non erano riproducibili al challenge successivo.

In rari casi gli additivi alimentari possono esacerbare un'orticaria cronica, ma bisogna tener presente che la stessa storia naturale dell'orticaria può causare errori di interpretazione della dieta di eliminazione. Una piccola sottopopolazione di bambini affetti da dermatite atopica presenta esacerbazioni in seguito all'ingestione di additivi alimentari: ciò avviene verosimilmente in seguito a un aumento della produzione di leucotrieni. Intolleranze gastroenteriche generiche e fenomeni ipercinetici indotti da additivi alimentari nei bambini, non sono stati dimostrati in modo convincente e i risultati degli studi hanno generato numerose controversie.

Mentre alcuni individui mostrano reazioni alimentari che sono percepite come intolleranze

RIEPILOGO DELLE PROVE DI CAUSALITÀ DELLE REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ AD ALIMENTI DA PARTE DI ADDITIVI E COLORANTI.

Antiossidanti	Pochi casi riportati di orticaria.
Stabilizzanti	Pochi casi riportati solamente con le gomme.
Esaltatori di sapidità	Ipotesi che il Glutammato di Sodio causi la cosiddetta "sindrome da ristorante cinese".
Dolcificanti artificiali	Pochi casi riportati di orticaria con l'Aspartame.
Conservanti	Benzoati e Salicilati acetilati (aspirina) possono essere fattori scatenanti nell'orticaria cronica. I Solfiti possono scatenare crisi di asma probabilmente attraverso il rilascio di biossido di zolfo.
Coloranti	I coloranti possono scatenare sintomi in pazienti con orticaria cronica. La Tartrazina può scatenare broncospasmo in un numero limitato di individui con asma.

alimentari, la reale incidenza della ipersensibilità al cibo non-allergica è bassa. Dove c'è incertezza diagnostica, in determinati casi può essere indicata una dieta di eliminazione diagnostica di circa 4 settimane, seguito da un test di provocazione orale in doppio cieco controllato con placebo. È comunque consigliabile farsi assistere da un dietista accreditato laddove sia necessario apportare considerevoli cambiamenti alla dieta. In assenza di risultati positivi, la dieta deve essere normalizzata.

È bene ricordare che di fronte a una sospetta reazione avversa al cibo bisogna sempre cercare di stabilire possibilmente con l'aiuto del medico di medicina generale o dell'allergologo se si tratta di un disturbo legato a meccanismi immunologici (allergia) o di un disturbo non mediato da mec-

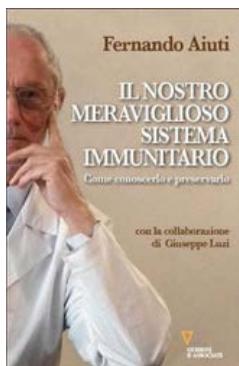
canismi immunologici (intolleranza) o ancora di una reazione tossica. La diagnosi differenziale non è sempre semplice, per tale motivo spesso è necessario l'impiego di test diagnostici come i prick test, i RAST o esami molto sofisticati come il test di attivazione dei basofili, fino ad arrivare al test di provocazione orale nei casi in cui la dieta di eliminazione diagnostica non abbia dato i benefici attesi.

È molto importante che il paziente non si affidi all'autodiagnosi o peggio ancora a indagini non provate scientificamente o non supportate da adeguata sperimentazione o documentazione clinica scientifica, per i possibili rischi che possono derivare sia da un ritardo nella diagnosi sia da una diagnosi errata, con conseguenti limitazioni dietetiche non giustificate e potenzialmente dannose. ■

La dott.ssa Federica Rota, specialista in Allergologia e Immunologia Clinica, svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Allergologia.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

SCOPRIRE IL SISTEMA IMMUNITARIO, PER CONOSCERLO E PRESERVARLO



Il sistema immunitario è costituito da un insieme di cellule e molecole che nel corso dell'Evolutione hanno formato una struttura essenziale per la vita, sia come strumento di difesa verso il mondo

esterno sia come "macchina" di regolazione all'interno di ogni singolo organismo. Non esiste una conoscenza diffusa sui concetti che descrivono la risposta immunitaria, e tranne qualche pregevole testo di divulgazione, è probabile che se intervistiamo anche individui colti e di buone letture, le risposte non saranno soddisfacenti. Conoscere il sistema immunitario è stato lo sforzo di ricercatori, medici, biochimici, biologi, che nel XIX e XX secolo hanno cambiato il volto della Medicina e hanno permesso di comprendere molti aspetti patogenetici per numerose malattie.

Nella seconda metà degli anni Settanta del Novecento, dall'Immunologia di base si è passati alla **Immunologia Clinica**. Disciplina di fondamentale importanza dalla quale sono derivate altre diramazioni che hanno a loro volta consentito di sviluppare nuovi farmaci e originali approcci metodologici per diagnosi e terapie innovative. Pensiamo, in particolare, alla rivoluzione degli anticorpi monoclonali, ai nuovi approcci verso le malattie rare, alle prospettive entusiasmanti che si stanno aprendo per la terapia di numerosi tumori.

Uno scienziato di grande valore, il prof. **Fernando Aiuti**, ha fornito un contributo essenziale nel nostro Paese, alla diffusione di questa disciplina. Nella sua Scuola si sono formati vari ricercatori e medici che hanno occupato e occupano diversi ruoli importanti nel mondo accademico e

assistenziale. Fernando Aiuti è stato ed è anche un uomo impegnato nel mondo della prevenzione, favorendo la ricerca contro il virus dell'AIDS e soprattutto attivando iniziative contro ogni forma di discriminazione per malati spesso condannati dallo stigma. L'esperienza di tanti anni di lavoro, in gran parte svolti presso il Policlinico Umberto I di Roma, nell'Università "La Sapienza", come professore ordinario, è stata lo spunto per scrivere un testo (assieme ad uno dei suoi allievi, il prof. *Giuseppe Luzzi*, professore associato di Medicina Interna) che riassume il valore scientifico e umano del suo impegno professionale, dai primi anni trascorsi in formazione all'estero fino ai nostri giorni.

Il libro, pubblicato dall'editore Guarini & Associati, è un volume agile, di facile lettura, nel quale sono riportati casi clinici vissuti in prima persona, in un periodo storico nel quale alcune patologie erano del tutto sconosciute (per esempio nell'ambito delle immunodeficienze congenite). La lettura è per tutti, non è un libro per medici, ma è anche un libro per medici, soprattutto per i giovani, che trovano spesso il mondo dell'Immunità confezionato in testi che sembrano dimenticare con quali difficoltà e sforzo intellettuale si sia giunti agli attuali progressi.

Come viene scritto nella presentazione il libro è *"Un mosaico di storie di malati per raccontare l'esperienza clinica di un uomo che ha segnato il corso della Medicina nello studio delle immunodeficienze e in particolare nella lotta contro l'HIV, dai primordi dell'Immunologia Clinica fino alle ultime scoperte in questo campo. Si partecipa così al viaggio avventuroso del medico diventato un mito per le sue appassionate battaglie, fatte di amore per la ricerca e la commossa adesione alla lotta dei malati. Un racconto che unisce capacità di divulgazione e profondità d'analisi, scienza ed emozione, suggerimenti realistici e piccoli consigli"*. ■

■ NANOPARTICELLE E NANOMEDICINA

Mario Pezzella



Effetti speciali e fisica

Per nanoparticella, aggregati di atomi di diametro compreso tra 1 e 100 nm, costituiti da sostanze inorganiche quali oro, argento, ossidi metallici e semiconduttori, si intende un sistema caratteristico per dimensione e per composizione. Le sue proprietà termodinamiche, ottiche, elettriche e magnetiche dipendono oltre che dalla dimensione e dalla forma anche dall'elevatissimo rapporto superficie/volume con un'elevata superficie attiva rispetto al volume.

Recentemente la ricerca si sta orientando anche verso la sintesi di eterostrutture nanocristalline quali il biossido di titanio (TiO_2) e l'ossido di ferro ($\text{Fe}_3\text{O}_4, \text{Fe}_2\text{O}_3$), che si combinano in un'unica particella formando ibridi con funzionalità

multiple, legate alle proprietà chimico-fisiche caratteristiche di ciascuno dei componenti.

L'enorme sviluppo superficiale rappresenta una delle proprietà più caratteristiche della materia allo stato finemente suddiviso (1 nm è pari ad $1/1.000.000.000$ di metro). Per tali ragioni le nanoparticelle mostrano proprietà fisiche diverse dal metallo di cui sono costituite e la loro descrizione può essere eseguita utilizzando leggi e principi differenti da quelli sviluppati per il mondo macroscopico. Le loro dimensioni seguono leggi fisiche che si trovano tra la fisica quantistica secondo cui le nanoparticelle acquistano comportamento ondulatorio e livelli energetici discreti e quantizzati e quella classica che attribuisce uno spettro energetico continuo.

Una radiazione luminosa monocromatica, nella teoria ondulatoria è una vibrazione armonica semplice sinusoidale di frequenza determinata che si propaga con velocità dipendente dalla natura del mezzo. Una radiazione non monocromatica, come la luce bianca, va concepita come una sovrapposizione di più onde monocromatiche di frequenze diverse e quindi ciascuna con indice di rifrazione, velocità e lunghezza d'onda diversa.

Va puntualizzato che la grandezza fisica che determina il "colore" di una radiazione luminosa è la frequenza e che per ogni mezzo l'indice di rifrazione, ossia la velocità di propagazione di una radiazione luminosa, è una funzione univoca della frequenza.

La nascita della tecnologia moderna che utilizza le nanoparticelle si deve alla figura autorevole del fisico teorico americano Richard Feynman nel 1960.

Dal punto di vista storico, osserviamo che la propagazione della luce era stato già oggetto di studio da Euclide, il più importante matematico della storia greca vissuto durante il regno di Tolomeo I (367 a.C. ca. - 283 a.C.). Nei testi di *Optica* e di *Catoptrica* descrive le proprietà geometriche che derivano dalla propagazione rettilinea della luce, dei limiti del potere visivo dell'occhio e delle apparenze degli oggetti in movimento.

Inoltre l'utilizzo delle nanoparticelle d'oro era noto sin dall'antichità.

Gli artigiani romani del IV secolo d.C. raggiunsero un uso sofisticato degli additivi, con la produzione del vetro dicroico, bicolore ottenuto con l'aggiunta di polveri d'oro e d'argento. Il vetro assumeva una colorazione diversa a seconda che la luce venisse trasmessa attraverso la sua superficie o riflessa dalla stessa. Nelle chiese medievali, alcuni colori delle vetrate sono impartiti da nanoparticelle d'oro disperse nel vetro. Un classico esempio di un pezzo antico artistico della tarda romanità è la coppa di Licurgo conservata al British Museum di Londra su cui è rappresentata la scena mitologica del re Licurgo in stato di ebbrezza per l'ambrosia con una ménade di Dioniso.

La coppa è lo straordinario esempio di com-

portamento dicroico dove il colore rosso brillante è rappresentato in trasmissione e quello verde opaco nella riflessione.



Questo effetto è dovuto all'assorbimento delle nanoparticelle dell'oro e dell'argento presenti nel vetro che portate ad alta temperatura durante la lavorazione formavano un sistema colloidale finemente disperso responsabile dell'effetto dicroico. Lo stesso metodo di preparazione è stato inconsapevolmente adottato per molti secoli nella costruzione di vetrate colorate negli edifici e nelle chiese.

Intorno al '600 Paracelso, medico, alchimista e astrologo svizzero, descrive la preparazione di un "aurum potable, oleum auri, quinta essentia auri" ottenuto per riduzione dell'acidotetracloroaurico con un estratto alcolico di piante.

La rivoluzione dell'uso dell'oro per produrre striature sulla ceramica e sul vetro ha avuto luogo nel tardo secolo XVII allorquando è stato scoperto che la combinazione dell'acqua regia nell'oro e nello stagno produce un precipitato che presenta un colore rosso profondo e vibrante denominato porpora di Cassius dal suo inventore. Fu l'alchimista Gabir ibn Hayyan a studiare per primo l'uso dell'acqua regia formata da una miscela di acido nitrico e acido cloridrico, capace di sciogliere l'oro considerato inattuabile.

Quando una radiazione luminosa colpisce un oggetto di metallo quello che percepiamo come colore è un insieme di interazioni tra le radiazioni elettromagnetiche che compongono lo spettro della luce visibile e il materiale di cui è composto l'oggetto osservato. Gli elettroni superficiali di valenza del metallo si muovono in modo collet-

tivo in fase con la frequenza detta "frequenza di plasma" che dipende dalla densità di elettroni di valenza. Detto moto oscillatorio degli elettroni, in risonanza con il moto sinusoidale del campo elettrico, è definito come moto plasmonico o "plasmone".

In particolare i nanocristalli di argento, oro e rame mostrano distinte e ben definite bande di assorbimento nel visibile, dovute alle oscillazioni collettive degli elettroni liberi di valenza sulla superficie del solido, indotte dalla radiazione elettromagnetica incidente.

I plasmoni di superficie, eccitazioni collettive di cariche che si propagano all'interfaccia metallo/dielettrico, sono influenzati dal campo elettrico e dalla forza di attrazione tra la stessa nube elettronica e il nucleo del metallo. Coerentemente con la natura oscillante del campo elettrico la nube elettronica risuona sulla superficie a una determinata frequenza.

A frequenze del campo elettromagnetico inferiori il metallo riflette tutta la luce ricevuta per cui, ad esempio, l'oro, che assorbe nel violetto, alla luce solare appare di colore giallo risultato dalla somma di tutte le altre frequenze non assorbite.

Nel caso dell'oro in forma nanoparticella, alle dimensioni comprese tra 1 e 100 nm, la radiazione elettromagnetica incidente induce un dipolo costituito da un accumulo di cariche elettroniche negative da una parte e da una carica ionica positiva dall'altra. Questo sbilanciamento di cariche dipende dalla dimensione e dalla densità di carica superficiale oltre che dalla costante dielettrica del mezzo. Per questa ragione, si forma un elevato numero di legami insaturi in superficie rispetto agli atomi all'interno che li rendono altamente reattivi.

Le nanoparticelle danno un colorazione diversa dal giallo in quanto non essendo gli elettroni di valenza strettamente legati ai loro atomi, l'energia necessaria per farli saltare ad uno stato eccitato è più bassa, provocando un spostamento di colore dal violetto verso il rosso. In questo processo, l'energia elettromagnetica associata a una radiazione di determinata frequenza viene trasferita agli atomi, agli ioni o alle molecole del

metallo.

Negli atomi isolati, la differenza di energia tra lo stato fondamentale e lo stato eccitato degli elettroni di valenza, ha una banda di assorbimento che si trova nella regione del visibile, costituendo la causa principale di colorazione, mentre, nella maggior parte delle molecole, gli elettroni di valenza si accoppiano con quelli degli atomi adiacenti producendo un legame chimico, con conseguente spostamento della banda di assorbimento nella regione dell'ultravioletto.

L'occhio percepisce la luce, diffusa dagli oggetti, compresa in quella porzione dello spettro detta "regione del visibile" a lunghezza d'onda tra 380 e 780 nm (la lunghezza d'onda più piccola è di colore viola, quella più lunga è di colore rosso).

Nanocolloidi

Già nei primi anni del XIX secolo lo studio delle soluzioni colloidali destò notevole interesse scientifico. Il primo studio scientifico si deve al fisico inglese Michael Faraday che nel 1857 preparò un sistema colloidale da una soluzione di oro, ancora conservato nel museo di Londra, riconoscendo che il colore era dovuto alla grandezza delle particelle. Da questa data le particelle d'oro, finemente suddivise, sono state oggetto continuo di studio da parte di numerosi ricercatori. I colloidali sono una classe di sostanze come il latte e il sangue che non sono classificati né come solidi né come liquidi in quanto contengono particelle di solido di grandezza variabile. Nei colloidali si ha dispersione di un solido in un mezzo liquido in maniera che il liquido forma la fase continua e le particelle di solido in essa disperse, la fase discontinua.

I nanocolloidi contengono particelle disperse in vari gradi in un mezzo liquido: la dimensione delle particelle, varianti tra 1 e 100 nm, determina le proprietà del colloide. Le particelle disperse sono così piccole da non formare una fase nettamente distinta ma non sufficientemente piccole da formare una vera soluzione. Un sistema colloidale è quindi una dispersione di particelle intermedie tra quelle di una soluzione e quelle di

una sospensione.

Analizzando un colloide di oro ai raggi X si osserva che le particelle di oro, costituite ciascuna da un milione e più di atomi disperse in acqua, sono di natura cristallina.

Quando una radiazione elettromagnetica costituita da un fascio luminoso di una frequenza determinata passa attraverso una soluzione colloidale, le nanoparticelle disperse sono troppo piccole per essere visibili al microscopio ma sufficientemente grandi per disperdere la luce e si hanno fenomeni di diffusione luminosa e di assorbimento, dipendenti dalle proprietà intrinseche del materiale, dalla forma e dalle dimensioni (effetto Tyndall).

Ogni particella colloidale appare come un piccolissimo punto luminoso e l'insieme di questi punti luminosi prende la forma del raggio di luce passante attraverso la soluzione.

L'assorbimento della onda luminosa è associato ad eccitazioni elementari dell'insieme degli elettroni di conduzione detti "plasmoni di superficie".

Le teorie sviluppate agli inizi del XX secolo hanno permesso di ricavare il profilo della curva di assorbimento di dispersione di nanoparticelle di oro in funzione dei nanoaggregati le cui proprietà dipendono dalle dimensioni delle particelle, dalla loro superficie e dalla loro composizione.

Il principale meccanismo che permette di vedere colorate le dispersioni colloidali insieme all'assorbimento è la diffusione.

Essa è dovuta alla deviazione di un'onda ai margini di un ostacolo. Quando l'ostacolo è un oggetto macroscopico l'effetto è in generale trascurabile, ma diventa importante quando le dimensioni dell'ostacolo sono dello stesso ordine di grandezza dalla lunghezza d'onda della radiazione incidente.

La nube elettronica risuona sulla superficie del metallo ad una determinata frequenza del campo elettromagnetico incidente. Nei colloidali, le eccitazioni superficiali dei plasmoni conferiscono colori caratteristici alle sospensioni di metalli, come il rosso intenso tipico delle sospensioni di oro.

Nanomedicina

I sistemi nanostrutturati di metalli nobili, come oro e argento, sono di grande interesse, in quanto hanno dato luogo alla nascita della *NANOMEDICINA* che usa le informazioni per la ingegnerizzazione di nanomateriali e biosensori per lo sviluppo di terapie mediche sempre più sofisticate.

Il termine Nanomedicina indica un nuovo settore che riunisce le conoscenze e tecnologie che studiano le proprietà delle nanoparticelle che possono essere utilizzate in campo medico e sanitario allo scopo di fornire nuove possibilità per la prevenzione e per la diagnosi precoce, oltre a nuovi trattamenti terapeutici.

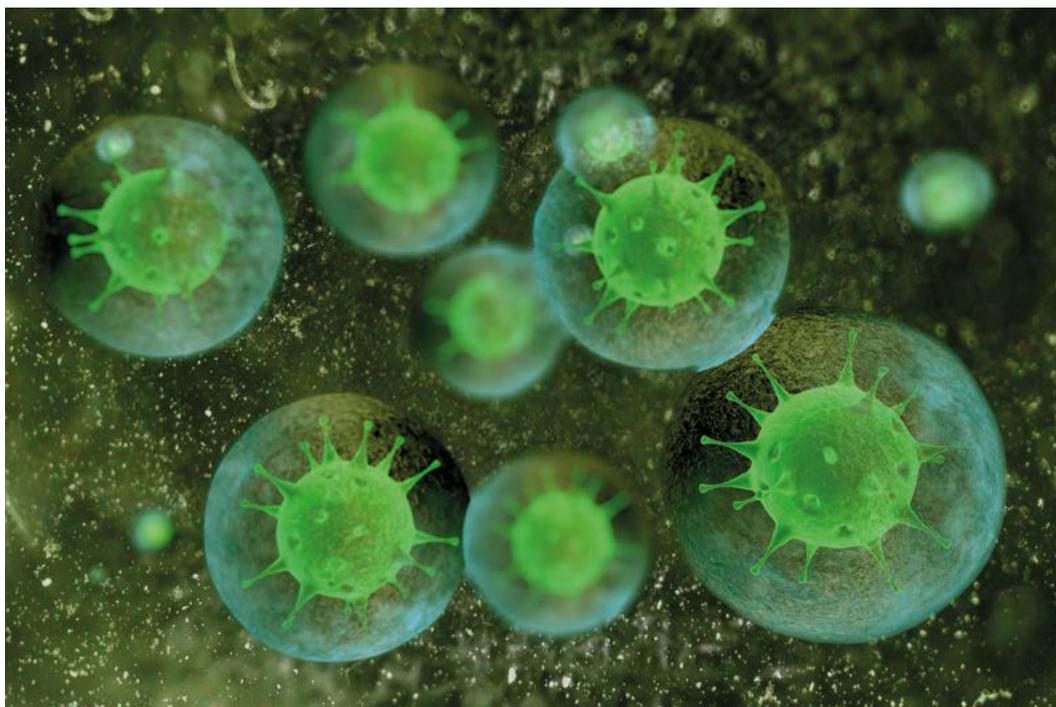
In particolare i miglioramenti riguardano principalmente il settore farmacologico, la diagnostica e l'ottenimento d'immagini, oltre a materiali biocompatibili per protesi e impianti.



Una notevole attività scientifica e di ricerca è rivolta in questi anni allo studio delle possibili applicazioni dei nanomateriali in campo medico che, per definizione, sono materiali con tutte e tre le dimensioni nella scala del nanometro con diametro inferiore a 100 nm.

È stato provato che i nanomateriali per le loro singolari proprietà possono portare notevoli miglioramenti alla creazione di nuovi e migliori tessuti biologici artificiali e impianti ortopedici, a sistemi per la diagnosi e cura dei tumori e a nuovi sistemi di somministrazione e rilascio dei farmaci per diminuirne la tossicità riducendo significativamente gli effetti collaterali legati alla terapia, e in casi ancora più gravi, anche gli effetti tossici.

Per ottenere un efficace accumulo di farmaco all'interno di una cellula bersaglio, il sistema di



trasporto e di rilascio controllato deve superare una serie di barriere biologiche. L'idea sta nell'usare le nanostrutture per trasportare i farmaci in risposta a uno stimolo particolare e quindi rilasciare il farmaco solo dopo avere riconosciuto la cellula bersaglio, così da ridurre la tossicità e aumentare l'efficacia terapeutica.

Alcune delle più significative proprietà delle nanoparticelle sono l'aumento di attività chimica, una migliore selettività e la capacità di passare attraverso le barriere tissutali allo scopo di individuare e distruggere singole cellule patologiche e stimolare la riparazione dei tessuti danneggiati senza ricorrere a trapianti.

Una delle più recenti applicazioni dell'uso medico prevede l'uso di nanoparticelle che trasportano e rilasciano in modo controllato i farmaci, oltre ai trattamenti di ipertermia, da impiegare principalmente nella lotta contro il cancro. Le particelle sono funzionalizzate in modo da riconoscere solo le cellule malate, consentendone il trattamento diretto e riducendo il danno a quelle vicine sane. I nanomagnetici, introdotti nell'organismo e depositati sul tessuto tumorale, producono calore in seguito all'applicazione di un cam-

po magnetico alternato e distruggono le cellule tumorali. Grazie alle loro proprietà fototermiche le nanoparticelle metalliche possono essere usate nel trattamento laser ablativo dei tumori.

Le nanoparticelle chimicamente inerti fornite di anticorpi contro specifici recettori presenti sulle cellule tumorali, una volta raggiunte le cellule bersaglio, assorbono luce infrarossa si scaldano fino a 41 - 42 °C cedendo calore e provocandone la morte. Particolarmente efficaci si sono rivelate le nanoparticelle d'oro che, irraggiate con luce prossima all'infrarosso, sono in grado di assorbire energia dalla luce trasformandola in calore.

Questa tecnologia può rivoluzionare le terapie basate sulla fonte di luce; soprattutto quelle che comportano raggi infrarossi, rendendo possibile penetrare i tessuti fino ad una profondità di molti centimetri.

Per opera dello scienziato James Baker dell'Università del Michigan è stato recentemente realizzato un sistema nanomolecolare che rappresenta una grande sfida e promessa per la medicina del futuro. Lo scienziato ha realizzato un nanopolimero chiamato *dendrimero* la cui superficie è ricoperta da numerose catene termina-

li tipo uncini. La cavità interna può essere usata per il trasporto di farmaci anticancro. Quando il *dendrimer* tridimensionale aderisce ai recettori cellulari e penetra nella cellula porta con sé il farmaco anticancro capace di distruggere in maniera mirata la singola cellula cancerogena.

Un'altra applicazione mirata è quella dei *quantum dots* costituiti da un nucleo inorganico di metallo come l'oro, l'argento e ossidi di metallo, come il diossido di titanio (TiO₂), la cui principale applicazione è il loro uso come marcatori fluorescenti delle molecole nelle cellule e nei tessuti che al variare delle dimensioni emettono fluorescenze diverse. Infatti per ovviare alla autofluorescenza emessa da alcuni tessuti nel violetto, possono essere usati specifici quantum dots che emettono luce nella regione del vicino infrarosso.

In campo ortopedico una delle più interessanti applicazioni riguarda la cura delle deviazioni assiali sintomatiche del ginocchio con un composto di nanocristalli aghiformi di idrossiapatite sotto forma di sospensione acquosa. È un materiale sostitutivo osseo interamente sintetico privo di qualsiasi sostanza di origine biologica o sostanze mediche aggiuntive per cui trova applicazione nelle procedure di riempimento dei difetti ossei.

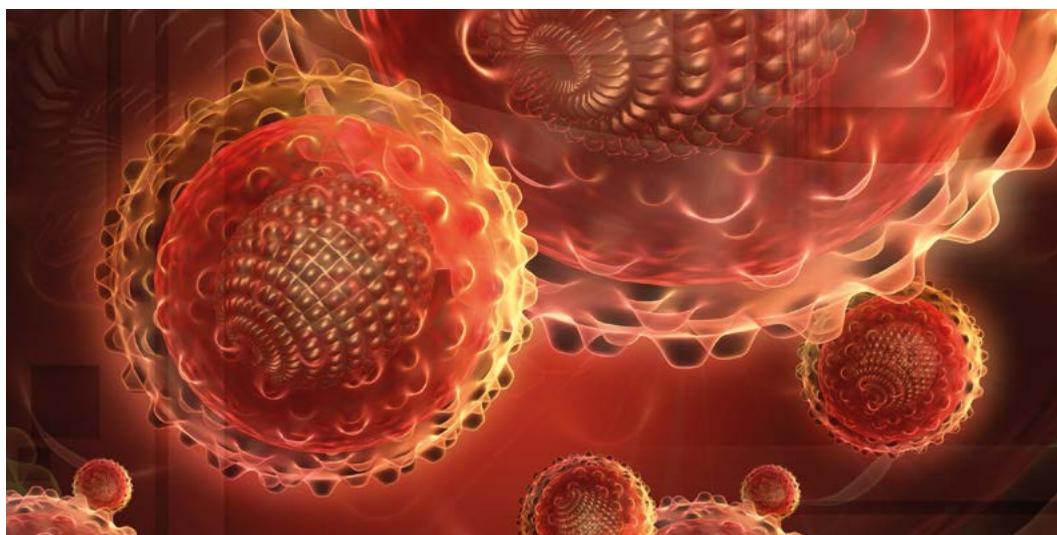
L'adenocarcinoma del pancreas metastatico e il tumore metastatico della mammella hanno trovato recentemente approvazione all'utilizzo di un nuovo farmaco preparato su scala nano con l'ap-

provazione dell'FDA americano e della Commissione Europea e svolgono una azione chemioterapica più selettiva e più efficace. La meta finale è quella di attuare una soluzione combinata di nanoparticelle e magnetismo al fine di trattare una più vasta varietà di condizioni tumorali.

In Dermatologia l'uso appropriato delle molecole di superficie rende possibile selezionare target molecolari specifici che permettono la distruzione termica selettiva delle cellule che supportano i tumori della pelle.

È recente l'uso delle fonti di luce su qualsiasi superficie della pelle e sulle popolazioni delle cellule target che non contengono nessun cromoforo classico. Le nanoparticelle d'oro coniugate con anticorpo anti Epidermal Grow Factor Receptor (EGFR) sono state usate nel trattamento del carcinoma cellulare squamoso per distruggere le cellule maligne con metà della energia richiesta per quelle benigne. È stata usata nei melanomi l'ablazione foto termica selettiva con nanoparticelle d'oro unite ad un peptide antagonista del recettore.

Gli esperti prevedono una nuova era della medicina in cui le malattie come cancro, diabete, aterosclerosi, Alzheimer e infezione da virus HIV saranno curabili o cronicizzate. C'è quindi la speranza di offrire una forma personalizzata di medicina in cui i trattamenti possono essere adattati a ogni paziente in ogni stadio della malattia. ■



PATOLOGIA SCROTALE ACUTA DEL BAMBINO, DELL'ADOLESCENTE E DEL GIOVANE ADULTO

Fabio Ferro

Il termine “scroto acuto” riassume un insieme di quadri clinici che hanno in comune una sintomatologia caratterizzata dalla presenza di dolore scrotale che può essere associato a tumefazione e flogosi, con possibile irradiazione dei segni e dei sintomi alle regioni vicine.

È la seconda causa di urgenza chirurgica in età pediatrica, preceduta solo dall'addome acuto. A differenza di questo, solo eccezionalmente nella patologia scrotale acuta è a rischio la vita del paziente. Sono invece frequenti le conseguenze negative, talora irreversibili, per la gonade e la fertilità.

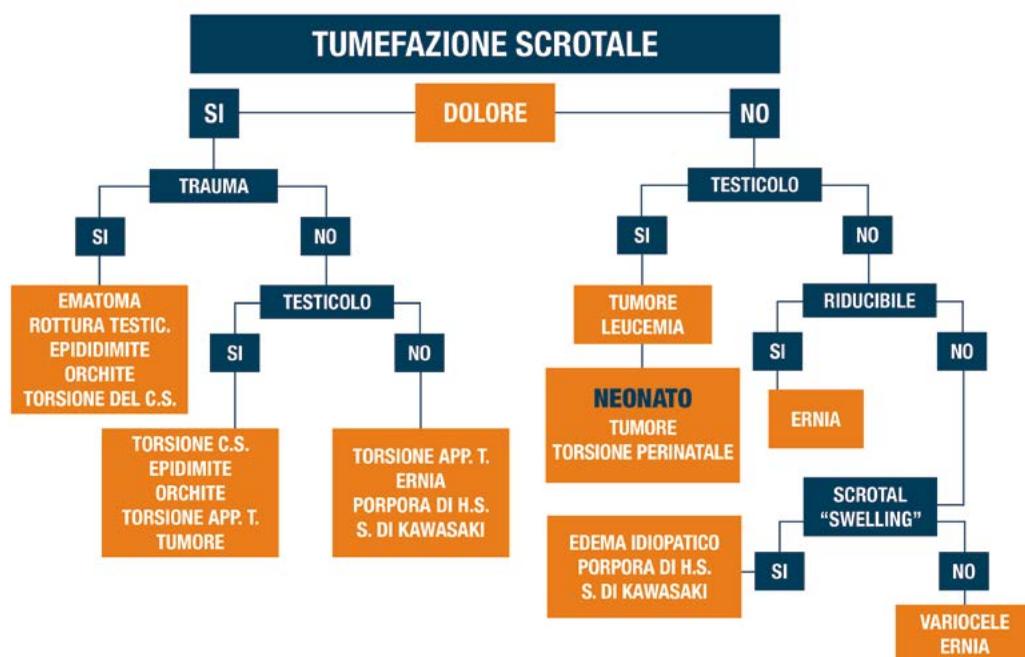
Ancora nel 1998 l'inquadramento diagnostico dello scroto acuto era considerato "a clinician's dilemma"⁽¹⁾. L'*American Urological Association* sostiene che al termine del corso di laurea in medicina lo studente deve essere in grado di descrivere almeno 6 condizioni di possibili cause di dolore o di tumefazione scrotale, afferma che queste sono

differenziabili sulla base della storia clinica, dell'esame fisico, dei risultati degli esami di laboratorio e raccomanda di avviare con urgenza lo studio ecografico per decidere quale diagnosi, certa o sospetta, richieda l'intervento chirurgico urgente.

Questi quadri sono: la torsione del cordone spermatico, quella delle appendici del testicolo, l'epididimite, il tumore del testicolo, il trauma e l'ernia inguinale e altre più rare condizioni. Il grafico (modificato da "*Clinical Practice Guidelines: Acute Scrotal Pain or Swelling*" del *Royal Children's Hospital, Melbourne*) descrive un logico percorso diagnostico per orientarsi tra le casuse di scroto acuto sulla base dei segni e dei sintomi.

La torsione del testicolo è la più frequente causa di scroto acuto nel periodo peripuberale e nel giovane adulto⁽²⁾.

La prevalenza è dello 0.5% nella popolazione sotto i 25 anni. Il picco di maggiore incidenza è a 14 anni, il secondo lo si riscontra in epoca perinatale



(con il 50% delle torsioni avvenuta prima della nascita) e il terzo intorno a 5-6 anni, probabilmente per il fenomeno della retrattilità, più frequente in questa fascia di età. In una casistica italiana del *Ministero della Sanità* (3850 casi) l'85% delle torsioni del testicolo è stata osservata sotto i 24 anni e il 50% sotto i 14 anni.

L'esperienza di un ospedale pediatrico non conferma questi dati perché gli adolescenti, data la gravità della sintomatologia, sono di solito condotti al più vicino ospedale, e perché le casistiche pediatriche includono anche l'ernia inguinale strozzata che ha maggiore frequenza nel primo anno di vita, soprattutto nel soggetto ex-prematuro (fig 1).



Inoltre nel bambino la causa più frequente di dolore scrotale è la torsione delle appendici del testicolo, pressoché esclusiva dell'età pre-adolescenziale.

La reale incidenza dei singoli quadri anatomici in un ospedale pediatrico è stata possibile perché in una serie di 530 casi di patologia scrotale acuta seguita dall'autore (età media 7.5 anni, minima 1 giorno, massima 14 anni) tutti i pazienti sono stati sottoposti "di principio" all'esplorazione chirurgica in regime di urgenza come da linee guida dell'epoca (tabella 1).

La differenza con i dati attuali della letteratura è nella minore incidenza delle epididimiti, rare dopo il secondo anno di vita e talora associate a quadri malformativi urogenitali, che sono invece frequenti nell'età sessualmente attiva, e quella maggiore della torsione dei residui embrionari (appendici del testicolo). La tabella 2 mostra le diagnosi in 131 casi di una serie successiva (età

media 8.3 anni, minima 1 giorno, massima 18 anni) sottoposti allo studio ecografico riservando l'intervento solo ai pazienti con sospetto difetto di vascolarizzazione gonadica o con intensa flogosi scrotale, dove l'epididimite ha più che raddoppiato l'incidenza.

Tabella 1

QUADRI ANATOMICI RILEVATI ALLA ESPLORAZIONE CHIRURGICA DI 530 CASI CONSECUTIVI DI SCROTO ACUTO

Torsione di residui embrionari	289 (54%)
Ernia ing. strozzata	137 (26%)
Torsione cordone spermatico	57 (11%)
Epididimite, trauma, altro	47 (9%)

Tabella 2

DIAGNOSI ECOGRAFICA DI SCROTO ACUTO IN 131 CASI CONSECUTIVI

Torsione residui embrionari	43 (33%)
Epididimite	28 (21%)
Torsione cordone spermatico	27 (20%)
Ernia ing. strozzata	12 (9%)
Altro*	21 (17%)

La spiegazione è nell'evidente flogosi della testa dell'epididimo rilevata dallo studio ecografico ma da considerare secondaria, per contiguità, a quella dell'appendice del residuo embrionario torto. Questi dati sono confortati da casistiche recenti che confermano la prevalenza della torsione delle appendici del testicolo mentre l'epididimite è stata rilevata in una percentuale sovrapponibile a quella della serie della tabella 1⁽³⁾. Se l'errore diagnostico tra l'epididimite e la torsione delle appendici del testicolo

è poco rilevante ai fini prognostici, molto più grave è l'errore tra l'epididimite o l'epididimo-orchite e la torsione del testicolo.

Il problema non è scevro da severe conseguenze cliniche e medicolegali.

La torsione testicolare perinatale è di tipo extravaginale, poiché il processo peritoneale che accompagna la gonade maschile nella sua migrazione è circondato durante la vita fetale, e nell'immediato periodo postnatale, da un tessuto simile alla gelatina del cordone ombelicale che gli conferisce un'abnorme mobilità rotatoria. Data la rapida e irreversibile sofferenza del testicolo per l'interruzione del flusso sanguigno, evitare la necrosi, o la progressiva atrofia della gonade, è evenienza molto rara (fig. 2).



La torsione peripuberale è invece di tipo intravaginale e presuppone un'anomalia di fissazione per l'avvolgimento alto della tunica vaginale intorno al cordone spermatico, assenza del legamento scrotale e mesorchio lasso (*Bell Clapper Deformity*).

Pur essendo congenita la predisposizione alla torsione extravaginale, con un prevalenza del 12% circa confermata dalle autopsie di soggetti che non avevano presentato nel corso della vita i sintomi della torsione, la complicazione è più frequente in epoca peripuberale e nel giovane adulto⁽⁴⁾.

La fig 3 mostra un testicolo torto operato prima dell'istaurarsi della sofferenza vascolare.

La torsione del testicolo, più esattamente del cordone spermatico, determina la sofferenza irreversibile della gonade nel lasso di 4-6 ore. A seconda del numero di giri e di quanto siano



serrati alcuni testicoli possono soffrire più precocemente e altri essere recuperati anche con un intervento tardivo. Nella fig 4 è documentata l'atrofia testicolare a distanza di 1 anno dalla torsione del testicolo e dalla sua fissazione. In una metanalisi sulla torsione intravaginale del testicolo l'immediata orchietomia è passata dall'80% prima del 1960 al 38% tra il 1960 e il 1984, prova di maggiore conoscenza del quadro e della più recente disponibilità dello studio ecografico. Tra il 1980 e il 1984 l'incidenza dell'orchietomia si è ridotta di poco (33%) sottolineando che sono ancora frequenti il ritardo e l'errore diagnostico. In circa il 50% dei casi di torsione del testicolo la spermiogenesi è compromessa.



Una conta spermatica sotto i 20 milioni di spermatozoi per ml è stata rilevata nel 36-39% dei pazienti. Nel 57-88% dei casi la biopsia del testicolo opposto presentava già un grado di alterazione al momento dell'incidente facendo sospettare un danno pre-esistente: estesa apoptosi dell'epitelio germinale, un certo grado di atrofia delle *cellule di Leydig*, malformazione degli spermatici, e modifiche patologiche delle

cellule di Sertoli.

È stata ipotizzato che l'interruzione della barriera testicolo-sangue per il fenomeno della ripetuta subtorsione possa aver attivato un fenomeno di apoptosi con progressivo danno dell'epitelio germinale mentre è ancora oggetto di discussione il ruolo degli anticorpi anti-testicolo rilevati nello 0 -11% nei controlli a distanza.

In definitiva, resta elevata la percentuale di grave danno anatomico e funzionale legato alla torsione del cordone spermatico, per la tardiva osservazione, per l'errore medico (diagnosi di orchiepididimite o di trauma, incapacità di praticare la derotazione manuale, ritardo della chirurgia e la mancata terapia steroidea immunosoppressiva).

Dato che il testicolo che andrà incontro alla torsione è predisposto congenitamente all'incidente, l'identificazione in età pediatrica, o comunque preadolescenziale, delle anomalie anatomiche predisponenti la torsione è fondamentale.

In pratica si tratta di differenziare la fisiologica retrattilità testicolare, sempre simmetricamente bilaterale e presente nella fascia di età definita scolare, dalla retrattilità anormale, monolaterale e persistente nell'adolescenza. Il cosiddetto *Gliding Testis* è una gonade che si presenta completamente discesa alla nascita per via dello stimolo ormonale gonadotropinico placentare (pseudo-pubertà neonatale).

Successivamente tende a permanere fuori del sacco dove è però riconducibile con facilità. Alla pubertà la gonade si presenta più stabilmente nello scroto anche se a un livello più alto rispetto al testicolo opposto e può mostrare una disposizione trasversale o con il polo superiore rivolto in basso e in avanti e una forma che tende al rotondo.

In accovacciamento il *Gliding Testis* si colloca nella parte medio-alta del sacco. Il dotto peritoneale è solitamente chiuso all'anello inguinale interno nella maggior parte dei casi ma la cavità vaginale è ampia oltre la norma, estendendosi a monte dello scroto fino all'a-

nello inguinale esterno.

Ciò determina un apprezzabile aumento di calibro del cordone spermatico nel tratto palpabile sotto l'anello inguinale esterno. Dall'età di 6-7 anni il volume del testicolo si riduce rispetto alla gonade opposta. La predisposizione alla torsione è dimostrata dalla maggiore incidenza familiare di questa complicazione sulla linea paterna.

Uno studio condotto su... casi di *Gliding Testis* operati dall'autore ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra questa particolare categoria di testicolo retrattile e le altre varianti di ritenzione testicolare per quanto concerne i precedenti familiari⁽⁵⁾. Alla pubertà persisterà la tendenza alla risalita, nel cross-legs, nel corso dei rapporti o del tutto casualmente, con sintomatologia dolorosa che cessa al riposizionare, derotandola, la gonade in sede, manovra che per molti adulti diventa un'abitudine. La fertilità non sembra essere ridotta in misura significativa e questo aspetto da solo giustifica la familiarità.

L'orchietomia per la necrosi del testicolo al momento dell'intervento o l'atrofia successiva dopo derotazione e orchidopessia sono frequente evenienza dopo torsione del testicolo ed è quindi non insolito l'esito in monorchidia.

Episodi di dolore acuto intermittente da riferire a sub-torsione precedono di solito la torsione del testicolo. Il sintomo è da tenere in considerazione per l'orchidopessia profilattica⁽⁶⁾. L'impianto di una protesi testicolare, che con accorgimenti tecnici può essere applicata anche in età pediatrica, restituisce un fenotipo normale con evidenti benefici psicosessuali (fig 5, a, b, c)⁽⁷⁾.

In conclusione la patologia scrotale acuta non è rara e non deve essere sottovalutata. Le controversie per la mancata diagnosi o l'intervento tardivo con conseguente necrosi e atrofia del testicolo sono tra le più frequenti in ambito medico-legale e possono essere evitate solo rammentando le raccomandazioni con cui si aprono queste note. ■



Bibliografia

- 1 CE Hawtrey. Assessment of acute scrotal symptoms and findings. A clinician's dilemma.
- 2 A Hegele, D Wappelhorst, Z Varga, F Bruning, P Olbert, C Frohme, R Hofmann Predictors of spermatic cord torsion. Clinical presentation and intraoperative findings *Open J Urol* (2011) 1:813.
- 3 HF McAndrew, R Pemberton, CS Kkiros, J Gollow. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children *Pediatr Surg Int* (2002) 18:435-437.
- 4 RE Ceasar, GW Kaplan Incidence of bell clapper deformity in an autopsy series. *Urology* (1994) 44:114.
- 5 A Lais, S Caterino, M Talamo, A Nahom, A Bagolan and F Ferro Gliding Testis: minor degree of true undescended testis? *Eur J Pediatr* (1993) 152:S20.
- 6 S Kamaledeen, R Surana Intermittent testicular pain: fix the testes. *BJU Int* (2003) 91:406.
- 7 F Ferro, S Caterino, A Lais Testicular prosthesis in children: a simplified insertion technique. *Eur Urol* (1991)19:230.

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 dott. Armando Calzolari.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA) E NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)

Antonio Santoboni - Paola Manzi



La fibrillazione atriale (FA) è il più comune disordine del ritmo cardiaco, che non può essere considerato come un'aritmia benigna, in quanto i pazienti con FA hanno una aumentata mortalità, indipendentemente dal sesso, rispetto a quelli con ritmo sinusale.

Oltre 700.000 sono i pazienti con FA in Italia con 114.000 nuovi casi all'anno.

Gli eventi tromboembolici rappresentano la principale complicanza legata alla FA, in particolare l'ictus cerebrale, e costituiscono la maggiore causa di morbilità e mortalità indipendentemente che la FA sia parossistica, persistente o permanente¹⁻²⁻³.

Il rischio di ictus aumenta con la presenza di un pregresso ictus o di un attacco ischemico transitorio (TIA), con l'ipertensione arteriosa, la disfunzione ventricolare sinistra, il diabete e con l'aumentare dell'età.

Lo studio Framingham ha dimostrato che l'ictus ischemico si manifesta con frequenza significativamente maggiore (5,6 volte) nei pazienti con FA rispetto ai soggetti con ritmo sinusale; è evidente quindi la necessità di trattare i pazienti con FA per ridurre il rischio di insorgenza di ictus e la terapia anticoagulante rappresenta il cardine del trattamento nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus in pazienti con FA.

Il *Warfarin* e gli altri antagonisti della vitamina K (AVK) da oltre 50 anni rappresentano la terapia di riferimento.

Numerosi trials clinici randomizzati hanno dimostrato che la terapia anticoagulante orale (TAO) con gli AVK, è altamente efficace nella prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da fibrillazione atriale. Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della sintesi epatica di alcuni fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (fattore

II, VII, IX e X).

Nonostante la TAO riduca in modo significativo l'incidenza di ictus, spesso risulta sottoutilizzata, in particolare nei pazienti a maggior rischio di eventi, essendo impiegata in meno del 60% dei pazienti che ne avrebbero indicazione. Inoltre i pazienti in trattamento con *Warfarin*, risultano in corretto range terapeutico solo per il 63% del tempo di trattamento³.

L'introduzione dei nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO) con profili prevedibili di farmacocinetica e farmacodinamica, fornisce ai medici specialisti nuovi e validi strumenti nel campo dell'anticoagulazione.

I NAO rappresentano una valida alternativa al trattamento con *Warfarin* nella prevenzione del rischio tromboembolico nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con un rapporto rischio/beneficio molto favorevole.

Rispetto alla terapia con *Warfarin*, i NAO determinano una riduzione di ictus, emorragia intracranica e mortalità, con una incidenza simile di sanguinamenti maggiori, anche se con aumentato rischio di sanguinamenti gastrointestinali.

La ricerca farmacologica e clinica si è indirizzata verso lo sviluppo dei NAO somministrabili per via orale, concentrando l'interesse verso molecole in grado di bloccare singoli e specifici step della cascata coagulativa (in particolare il fattore Xa e la trombina), che fossero alternativi agli AVK senza necessità di monitorare l'effetto (valutazione dell'International Normalized Ratio, INR) e non inferiori nella profilassi antitrombotica dei pazienti con FA parossistica, persistente o permanente non valvolare (FANV)¹³.

I NAO attualmente in uso sono quattro:

- *dabigatran*
- *rivaroxaban*
- *apixaban*
- *edoxaban*

e il *betrixaban* di prossima uscita.

I NAO suddetti sono stati approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per la prevenzione dell'ictus e del tromboembolismo sistemico in soggetti con FA non valvolare e con uno o più

fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

I possibili vantaggi dei NAO rispetto agli AVK sono:

- rapida insorgenza d'azione; infatti i NAO raggiungono concentrazioni plasmatiche 1-4 ore dopo la somministrazione orale;
- minori interferenze alimentari e farmacologiche che ne consentono la somministrazione a dosi fisse e a precisi intervalli di tempo, senza periodico monitoraggio della coagulazione;
- emivita relativamente breve (7-15 ore) che consente una rapida riduzione del livello del farmaco in presenza di evento emorragico oppure in caso di intervento invasivo;
- minore incidenza di emorragie cerebrali.

Il *dabigatran* è un inibitore diretto e selettivo del fattore II (trombina) che impedisce la trasformazione del fibrinogeno in fibrina e la conseguente formazione del coagulo. Ha un rapido assorbimento orale e biodisponibilità bassa rispetto agli altri NAO. È un profarmaco che richiede un'attivazione nella forma attiva dopo l'ingestione.

È eliminato per via renale (80%) ed essendo poco legato alle proteine plasmatiche, può essere dializzabile⁵.

Il *rivaroxaban* è un inibitore diretto e selettivo del fattore Xa agisce in poche ore (circa 3) dopo l'assunzione, ha un'elevata biodisponibilità orale e un effetto sufficientemente prolungato da permettere la monosomministrazione. Il farmaco si lega strettamente alle proteine plasmatiche e viene eliminato prevalentemente per via epatica (65%) ed in minor parte per via renale (35%). L'essere strettamente legato alle proteine plasmatiche ne rende improbabile l'eliminazione con la dialisi^{6,8}.

L'*apixaban* è un inibitore diretto del fattore Xa. Ha un'emivita di 12 ore e viene metabolizzato in parte a livello epatico in processi CYP3A4 dipendenti e per il 25% escreto a livello renale⁹.

L'*edoxaban* agisce inibendo in maniera diretta il fattore Xa con biodisponibilità del 62% dopo somministrazione orale. Viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale e raggiunge il

picco plasmatico dopo 1-2 ore, con una emivita di 8-10 ore.

L'eliminazione è renale per circa il 50%^{10 11}.

Pazienti elegibili ai NAO sono soggetti con FA di nuovo riscontro ed indicazione alla TAO (Warfarin-naive), nella popolazione degli anziani e molto anziani, nei pazienti con difficoltà logistiche ad effettuare il monitoraggio laboratoristico periodico, e/o con pregresso ictus ischemico o emorragia intracranica^{12 13}.

Il follow-up deve essere eseguito dopo il primo mese dall'inizio della terapia e successivamente a distanza di qualche mese per valutare l'aderenza della terapia (la corretta assunzione del farmaco) e per segnalare eventuali complicanze tromboemboliche o emorragiche.

Inoltre è opportuno monitorare la funzionalità renale nel tempo con la formula della clearance della creatinina. La valutazione deve essere fatta prima di iniziare il trattamento e nei controlli successivi. In caso di ridotta funzionalità renale è prevista una riduzione della dose del farmaco.

Monitoraggio dell'anticoagulazione

Attualmente per i NAO non esiste un test standard, come l'INR per la terapia con AVK.

Esistono dei test qualitativi: nel caso del *dabigatran*, è il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT); se quest'ultimo risulta maggiore di 80 secondi, il rischio emorragico è elevato. L'intensità di scagulazione ottenuta con *rivaroxaban* ed *apixaban* sembra invece correlare in maniera soddisfacente con le misurazioni del tempo di protrombina (PT)⁴.

Per la gestione degli eventi emorragici, occorre fare distinzioni in base all'entità del sanguinamento.

Se il sanguinamento è lieve, disponendo di farmaci con breve emivita, è sufficiente interrompere l'assunzione della dose successiva, oppure sospendere temporaneamente il trattamento per arrestare il sanguinamento.

In caso di emorragia di grado moderato o severo, deve essere mantenuta la volemia con infusione di liquidi e trasfusioni di plasma fresco congelato.

Se il paziente è in terapia con dabigatran, possono essere utili:

- la somministrazione di carbone attivato per ridurre l'assorbimento gastrointestinale, soprattutto se l'ultima dose è stata assunta entro le due ore precedenti;
- l'emodialisi per rimuovere il farmaco dal circolo, data la consistente quota di escrezione per via renale;
- antidoto: idarucizumab⁷.

Se il paziente è in terapia con *rivaroxaban*, *apixaban*, ed *edoxaban*, l'antidoto è *Andexanet* (ancora in fase sperimentale) che riduce l'attività anti fattore Xa e ripristina l'attività della trombina rapidamente.

In caso di eventi emorragici che potrebbero risultare fatali, per antagonizzare l'effetto anticoagulante, viene consigliata la somministrazione di concentrati di complessi protrombinici attivati e non attivati e di fattore VII attivato ricombinante¹³.

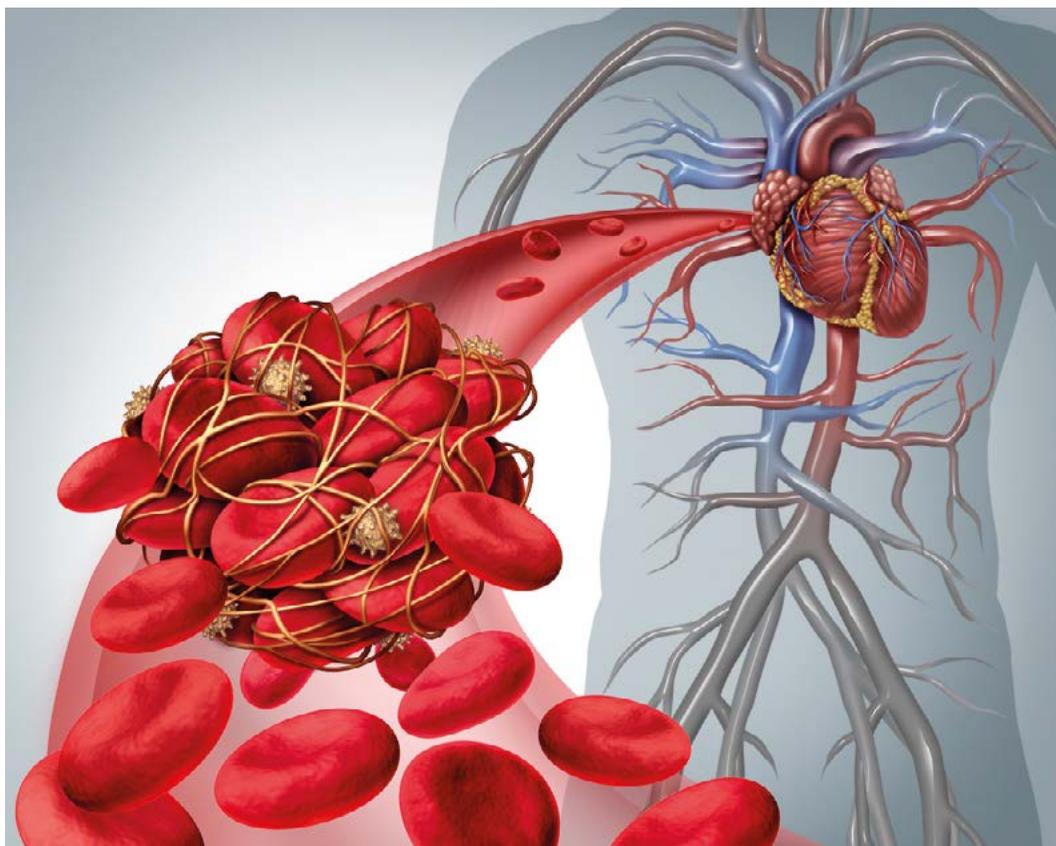
Conclusioni

I NAO rappresentano una delle più importanti innovazioni dell'ultimo decennio.

Complessivamente i NAO hanno dimostrato un'efficacia almeno non inferiore rispetto al *warfarin* nella riduzione degli eventi tromboembolici nei pazienti affetti da FA non valvolare a allo stesso tempo sono risultati sicuri con una riduzione statisticamente significativa delle emorragie fatali in particolare di quelle intracraniche. Il loro impiego, inoltre, si associa ad un trend di riduzione della mortalità.

Pertanto negli anziani, che presentano un elevato rischio tromboembolico ed emorragico, rappresentano il trattamento anticoagulante di scelta, in considerazione anche delle difficoltà che l'utilizzo del *warfarin* presenta in questa categoria di pazienti.

Nuove sfide nell'anticoagulazione orale riguardano la flessibilità del dosaggio e l'individuazione del giusto paziente con FA, con il bilanciamento tra rischio emorragico e la minimizzazione del rischio trombotico. ■



Bibliografia

1. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901-10
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Frammingan Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
3. Rossini R, et al. Why NAO: Know How. Perché e come scegliere i nuovi anticoagulanti orali nella pratica clinica cardiologica. *G Ital. Cardiol* 2015;16(3):161-164
4. Di Pasquale G., Proto C., Riva L. Fibrillazione atriale e nuovi anti coagulanti: rivoluzione terapeutica? *G. Ital. Cardiol.* 2013; 14 (3 Suppl.1): 695-755
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
6. Connolly S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2009;361(12):1139-51.
7. Eikelboom JW, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72.
8. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. Med* 2011;365(10):883-91.
9. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(11):981-92.
10. Giugliano RP, Ruf CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
11. Di Pasquale G, Riva L. Edoxaban nella fibrillazione atriale lo studio ENGAGE AF-TIMI 48. *G Ital Cardiol* 2014;15(11 Suppl 2):215-25.
12. Deedwania PC. New oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am. J. MED* 2013;126(4):289-92.
13. Miller CS, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110(3):453-60.

Il prof. Antonio Santoboni, specialista in Cardiologia, svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Cardiologia.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641



Solidità [foto di Beatrice Luzi]

PROVARE PER CREDERE

I SOLDI SONO COME IL SESSO, SEMBRANO MOLTO PIÙ
IMPORTANTI QUANDO NON CE N'È

Charles Bukowski

CONTRO LA PIGRIZIA MENTALE...

GLI ACCOSTAMENTI PIÙ ARDITI RIESCONO
A FAR CANTARE I MATERIALI E LE FORME

Krizia

NON SOLO MISSILI

BISOGNA CERCARE ORIZZONTI LONTANI NON SOLO
PER SCOPI PRAGMATICI, MA PERCHÉ L'IMMAGINAZIONE
E L'ANIMA VENGANO NUTRITE DALLA MERAVIGLIA
E DALLA BELLEZZA

Werner Von Braun

SE CI PENSIAMO UN MOMENTO...

IO NON ODIÒ PERSONA ALCUNA, MA VI SON UOMINI
CH'IO HO BISOGNO DI VEDERE SOLTANTO DA LONTANO

Ugo Foscolo

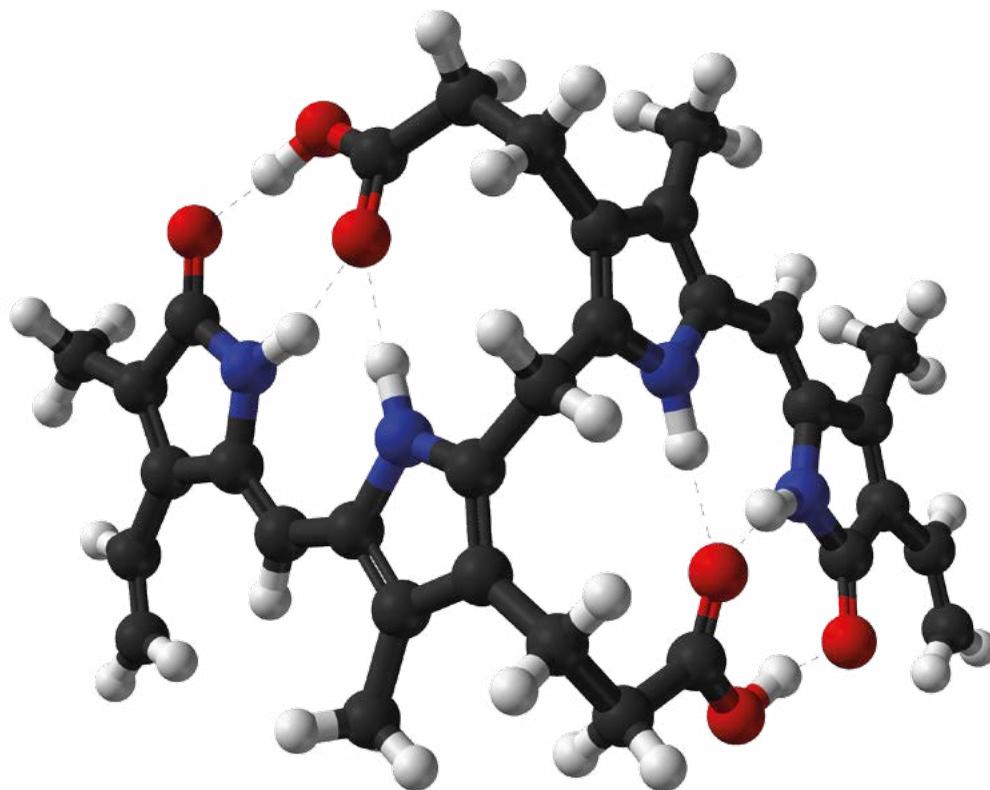
MA DOVE SONO ANDATI GLI ARCHITETTI?

L'ARCHITETTO INIZIA DOVE FINISCE L'INGEGNERE

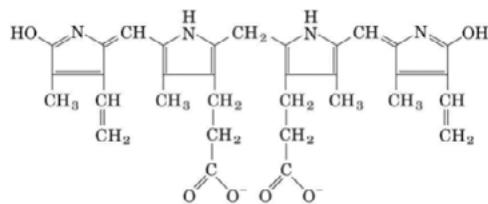
Walter Gropius

BILIRUBINEMIA E LA SINDROME DI GILBERT

Giuseppe Luzi



Nel globuli rossi la molecola “operativa” è l’emoglobina. Un prodotto del catabolismo dell’emoglobina è un pigmento di colore giallo-rossastro, che si trova nella bile: la bilirubina. Circa l’80% della bilirubina ha origine dalla distruzione dei globuli rossi che, ormai “vecchi”, devono essere sostituiti. L’altra frazione (il 20%) della bilirubina deriva dal catabolismo di alcune emoproteine del siero (per esempio la mioglobina).



Formola della bilirubina

Seguendo l’emoglobina nei suoi passaggi di catabolismo, vediamo che il primo tempo vede la sua conversione in **biliverdina**. La biliverdina successivamente si trasforma in bilirubina grazie all’enzima biliverdina-reduttasi. Questa bilirubina non solubile viene definita indiretta (o non coniugata).

Affinchè la bilirubina indiretta possa essere trasportata nel sangue c’è bisogno di un suo legame con l’albumina, importante proteina che viene prodotta nel fegato. Quando la bilirubina arriva al fegato, dentro le cellule epatiche, si verifica un distacco dell’albumina e avviene il legame con l’acido glicurónico (si parla di “coniugazione” con l’acido glicurónico). L’internalizzazione a livello epatico utilizza l’enzima ligandina (glutazione-S-transferasi B).

La bilirubina coniugata con l'acido glicuronico si definisce diretta. Il processo di coniugazione è catalizzato dall'enzima difosfogluconil transferasi (UDPGT). La bilirubina così coniugata è resa solubile e viene quindi escreta dall'epatocita nella bile. La bile, raccolta nella cistifellea (o colecisti) viene quindi convogliata nell'intestino tenue. Nel colon, grazie alla flora batterica presente nel tratto intestinale, avviene la trasformazione in **urobilinogeno**.

Circa un 15 -20 % dell'urobilinogeno torna in circolo e viene di nuovo captato dalle cellule del fegato che lo riversano ancora nella bile. Una parte piccola viene filtrata nel rene e si origina, per ossidazione, l'**urobilina**. L'urobilina è la molecola che conferisce alle urine il loro caratteristiche colore giallo-oro o giallo-paglierino. Il resto dell'urobilinogeno (i 4/5 circa) nel colon si trasforma in **stercobilina**. La stercobilina viene espulsa con le feci e conferisce a queste il caratteristico color marrone.

Dopo che la cellula epatica ha captato la bilirubina (senza albumina) la bilirubina contrae un legame con frazioni proteiche presenti nel citosol, la ligandina. A questo punto comincia il processo di coniugazione che consente di ottenere un composto idrosolubile che può essere escreto nella bile. La modalità prevalente di coniugazione è con l'acido glicuronico e porta alla formazione di derivati mono e diglicuronoconiugati.

In una persona sana la quantità **totale** di **bilirubina** presente nel sangue (calcolata dalla somma di quella libera e di quella coniugata) si aggira tra lo 0.2 e l'1.1 mg per decilitro di sangue. Il **valore** della **bilirubina diretta** (o coniugata) è compreso tra lo 0.1 e lo 0.3 mg/dL. Il **valore** della **bilirubina indiretta** si ottiene invece per sottrazione della bilirubina diretta da quella totale (in condizioni di salute è compreso tra lo 0.2-e lo 0.8 mg/dl).

In alcune condizioni patologiche si osserva un aumento della bilirubinemia quando è distrutta troppa emoglobina oppure se, per varie cause, c'è un accumulo derivato dalla difficoltà della sua eliminazione nel fegato.

Ittero e iperbilirubinemia.

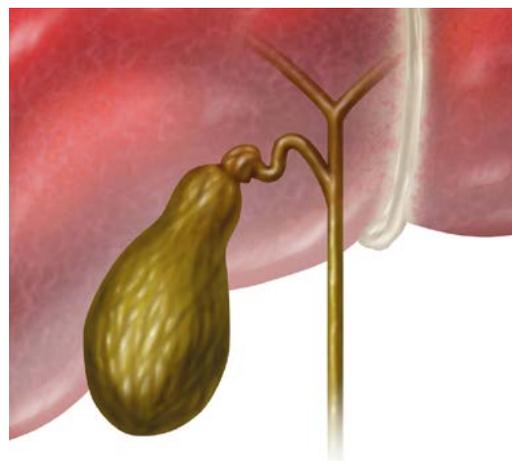
L'aumento della bilirubina plasmatica totale quando supera il valore di 3-4 mg/dl conferisce alla cute e alle sclere un colorito giallastro definito ittero.

L'**ittero** viene comunemente classificato in rapporto alla sede:

- pre-epatico (aumentata produzione di bilirubina);
- epatico (disfunzione e/o malattie del fegato)
- post-epatico (ostruzione dei dotti).

Ora sappiamo che due frazioni compongono la bilirubinemia totale: quella diretta (coniugata con l'acido ialuronico) e quella indiretta (non coniugata). Poiché le cause dell'aumento nel sangue della bilirubina sono diverse è importante effettuare sempre l'esame frazionato della bilirubinemia, per conoscere il dosaggio della bilirubinemia totale, e quindi calcolando la concentrazione sia della diretta (coniugata) sia dell'indiretta (non coniugata).

Quando, per esempio nel corso di un check-up, si effettuano alcuni esami di routine è possibile trovare, in un certo numero di individui, un lieve incremento della bilirubinemia totale, senza che sia presente ittero franco e senza che la persona esaminata abbia manifesti problemi di salute. In buona sostanza abbiamo un soggetto che sta clinicamente bene, non lamenta alcun disturbo, ma ha solo un valore lievemente alterato della bilirubinemia.



La sindrome di Gilbert

Nel 1901 un autore francese, August N. Gilbert, osservò che alcuni individui sani hanno un lieve incremento della bilirubinemia, in gran parte della bilirubinemia indiretta. Può riguardare entrambi i sessi, ma prevalentemente interessa i maschi. E' dovuta a una mutazione genetica che si manifesta sin dalla nascita, ma nella gran parte dei casi viene individuata nell'età adulta in modo occasionale, di solito grazie a esami del sangue effettuati per controlli di routine. Il deficit si evidenzia comunque in alcune particolari condizioni, quando è presente un forte stress fisico o psichico, se è avvenuta una eccessiva disidratazione, se si consuma alcol, o se un periodo di digiuno è troppo lungo.

Augustin Nicolas Gilbert (1858 – 1927) è stato un medico francese che ha svolto diverse ricerche nell'ambito della Medicina Clinica, occupandosi di diabete, lue e malattie del fegato. Alcuni studi riguardarono in modo particolare l'ipertensione della vena porta. Il suo nome è ricordato proprio per la descrizione dell'iperbilirubinemia causata da mutazione ereditaria, la sindrome di Gilbert. Tuttavia la sindrome, come anche riportato in letteratura, dovrebbe essere definita anche con riferimento all'altro medico che contribuì alla sua definizione (Pierre Lereboullet).

Perché nella sindrome di Gilbert c'è un modesto aumento della bilirubinemia indiretta, che solo in casi particolari può dar luogo a un lieve ittero? Gli studi sul problema hanno dimostrato che l'accumulo della bilirubinemia indiretta è dovuto a un difetto nel passaggio che porta alla glicuroconiugazione. L'enzima coinvolto è UGT1A, uno degli enzimi definiti UGT glucuronosiltransferasi. L'entità di tale deficit, com-

preso tra il 20 e il 70% del valore normale, determina la diversa espressione clinica e gravità sintomatologica (ittero) della malattia. In pratica la bilirubinemia indiretta non viene completamente glicuroconiugata nella cellula epatica e aumenta, di poco, nel sangue.

In presenza di una sindrome di Gilbert gli enzimi del fegato come le transaminasi sono nella norma e l'organo svolge egregiamente il suo compito. Ne è affetto circa il 6 – 9% della popolazione adulta, con stime che possono differire in base all'analisi statistica. Se la quantità di bilirubina è elevata (maggiore di 2.5 mg/dl), si può manifestare l'ittero (colorazione gialla) della pelle e delle sclere (la parte bianca degli occhi). Talora i soggetti con la sindrome possono accusare disturbi vaghi come astenia, cefalea, facile affaticabilità.

Per la diagnosi di laboratorio è importante che il prelievo di sangue venga fatto a digiuno. Poiché, come premesso, l'iperbilirubinemia è conseguenza di varie malattie, alcune anche gravi, in caso di ittero è importante la diagnosi differenziale con altre patologie che causano lo stesso problema (ittero o subittero). Un metodo facile per diagnosticare la sindrome di Gilbert consiste nel test del digiuno. Se dopo 24 ore di ridotto apporto calorico la bilirubina sale, mentre tutti gli altri parametri restano nell'ambito della norma, il quadro dell'iperbilirubinemia indiretta indirizza ragionevolmente verso la sindrome di Gilbert.

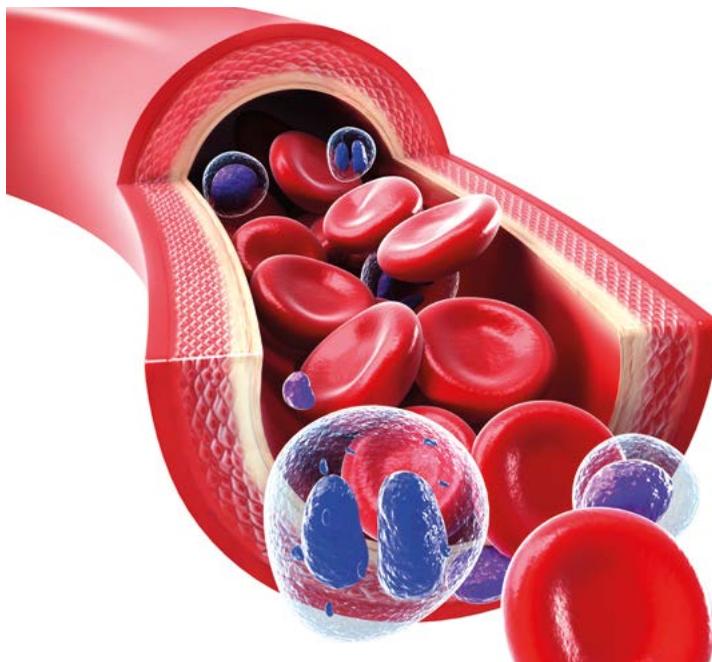
Non esiste alcun tipo di terapia in quanto si tratta di un'alterazione benigna. Tuttavia la sindrome può associarsi a diarrea e ad un abbassamento dei globuli bianchi se il soggetto assume irinotecano, farmaco antineoplastico usato in alcune tumori maligni. ■

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

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

■ AGGREGAZIONE PIASTRINICA

Paolo Macca - Irene Carunchio



Un piccolo taglio sulla nostra pelle o una ferita profonda attivano un meccanismo complesso, detto emostasi, le cui principali protagoniste sono le piastrine. Le piastrine sono frammenti citoplasmatici, privi di nucleo, dei megacariociti del midollo dotati di un vivace metabolismo e una grande reattività biologica. Hanno dimensioni microscopiche (1-4 μm), rimangono nel circolo sanguigno per circa dieci giorni e circa un terzo delle piastrine del pool circolante (150.000-400.000 per mm^3 di sangue) è di solito sequestrato nella milza. In questa sede il loro primo compito è quello di proteggere l'integrità dell'endotelio vasale e, in caso di danneggiamento della parete vasale, di innescare i meccanismi di riparazione.

In seguito alla rottura dell'endotelio, le fibre di collagene presenti nella parete del vaso vengono esposte e, grazie all'intervento del fattore di vonWillebrand, le piastrine vi aderiscono rapidamente e si attivano. L'attivazione determina una modificazione della forma (da discoidi diventano rotonde) e il rilascio di diversi mediatori chimici, dell'ADP (contenuto nei granuli densi delle stes-

se piastrine) e del trombossano, che attivano altre piastrine nella sede della lesione, causando la formazione dell'aggregato piastrinico, indispensabile per l'arresto del sanguinamento.

La contemporanea attivazione dei fattori della coagulazione porta al consolidamento e alla stabilizzazione del coagulo e quindi all'arresto del sanguinamento. Un difetto emostatico può dipendere sia da una diminuzione del numero delle piastrine (trombocitopenia), sia da una loro alterata funzionalità (trombocitopatia). Le conseguenze cliniche di questi difetti piastrinici possono essere rappresentate da piccole emorragie (petecchie), da emorragie più diffuse (ecchimosi), da facilità di sanguinamento delle mucose e complessivamente giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo delle patologie cardio e cerebrovascolari.

Mentre per il conteggio delle piastrine è sufficiente effettuare l'esame emocromocitometrico ed eventualmente osservare al microscopio uno striscio di sangue periferico, il metodo più diffuso per verificare la capacità di attivazione delle piastrine, mediante la formazione di aggregati in risposta a

specifici stimoli è il **test di aggregazione piastrinica**.

Questo test si basa sul metodo di Born, è di tipo turbidimetrico e fornisce una rappresentazione grafica della reazione di aggregazione, nella quale vengono indicate sul piano delle ordinate il tempo che trascorre dall'aggiunta dell'agonista, e sulle ascisse il grado di aggregazione.

Come accennato in precedenza l'adesione piastrinica sulla lesione endoteliale determina il rilascio di ADP. In questo test viene riprodotto in vitro il fenomeno fisiologico: alle piastrine contenute nel plasma ricco di piastrine (PRP, opportunamente preparato per centrifugazione di una provetta con sodio citrato) e mantenute in sospensione ad una temperatura costante di 37°C, si aggiunge l'ADP che le stimola a modificare la propria forma e ad aggregarsi.

Il cambiamento della morfologia piastrinica (shapechange) determina una diminuzione della trasmittanza, evidente nel grafico come un flesso. L'aggregazione indotta dall'ADP esogeno è considerata aggregazione primaria: è la risultante dell'interazione diretta tra l'agonista (ADP) e il suo recettore (presente sulla piastrina) ed è reversibile.

Quindi le piastrine normali rispondono rilasciando ADP endogeno dai propri granuli. Il rilascio di ADP endogeno si manifesta in una seconda onda di aggregazione che è irreversibile.

Il test effettuabile in laboratorio è estremamente versatile perché consente di verificare l'intensità della risposta piastrinica a diverse concentrazioni di ADP e a diversi agonisti (ADP, epinefrina, acido arachidonico, etc). L'aggregometro consente di seguire in continuo l'andamento delle curve, offrendo la possibilità di verificare lo svolgimento del processo e l'eventuale anomalia.

Le recenti linee guida della *Società Britannica di Ematologia* suggeriscono che nei pazienti con conclamata sindrome emorragica acuta, con normali parametri della coagulazione e numero delle piastrine è necessario eseguire l'aggregazione piastrinica. Se eseguita in laboratori specialistici questo test è in grado di indicare la piastrinopatia di cui è affetto il paziente.

Negli ultimi anni un crescente numero di lavori evidenzia l'interesse verso l'aggregazione piastrinica per valutare l'efficacia biologica dei farmaci antiaggreganti, sia inibitori della sintesi del trombossano, sia degli antagonisti del recettore dell'ADP o del recettore per il fibrinogeno.

Il test di aggregazione piastrinica si esegue presso la BIOS S.p.A dal lunedì al sabato tramite aggregometro PAP-8E BIO/DATA Corporation della Sentinel Diagnostics, effettuando un semplice prelievo ematico sia in sede che a domicilio. Il paziente deve presentarsi a digiuno e non deve aver assunto farmaci occasionali nella settimana precedente l'esecuzione del test, specialmente quelli ad azione antiplastrinica (antinfiammatori, sia steroidei che non steroidei). In caso di terapia anticoagulante, il test può essere utilizzato come verifica dell'efficacia terapeutica e, quindi, in questo caso la terapia non va sospesa.

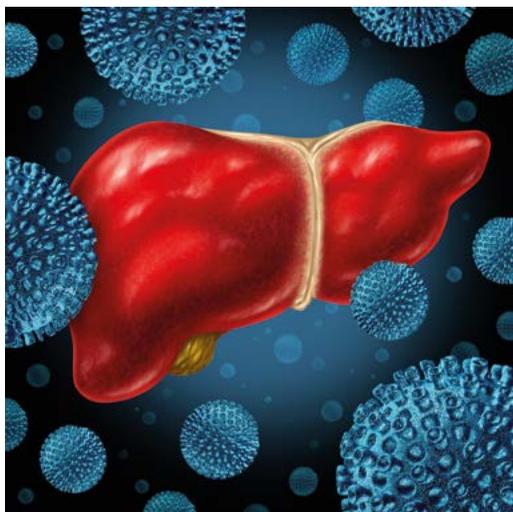
Presso il laboratorio BIOS è possibile effettuare il test a 3 prove (viene testata la risposta a due diverse concentrazioni di ADP e a una di collagene), a 5 prove (4 diverse concentrazioni di ADP e una di collagene) o, su prenotazione, il test ad 8 prove (4 diverse concentrazioni di ADP, una di collagene, una di acido arachidonico, una di epinefrina e una di ristocetina). Sarà possibile ritirare il referto entro 2 giorni dal prelievo per il test a 3 prove, mentre per i test a 5 e a 8 prove la data di ritiro prevista è dopo 4 giorni dal prelievo. ■

Presso la Bios S.p.A. di Roma in Via D. Chelini 39 si esegue, dal lunedì al sabato, (anche con prelievo a domicilio) il test di aggregazione piastrinica.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

I BENEFICI CLINICI DELLA RICERCA: SELEZIONE DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

a cura di *Maria Giuditta Valorani*



UN'INSULINA MODIFICATA POTREBBE ESSERE COINVOLTA NELLO SVILUPPO DEL DIABETE DI TIPO 1 NEI BAMBINI

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350612>

Uno studio, presentato al Congresso dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD) che si è tenuto a Stoccolma, e realizzato grazie alla collaborazione dell'Università Campus Bio-Medico di Roma e della Queen Mary University of London di Londra, propone una nuova ipotesi nello sviluppo del diabete di tipo 1. Secondo gli autori, alcune sostanze tossiche (radicali dell'ossigeno), rilasciate durante il processo infiammatorio autoimmune, si andrebbero a 'legare' all'insulina prodotta dal pancreas, modificandone così la struttura tanto da renderla 'diversa' dall'insulina normale. Queste forme di insulina 'alien' potrebbero innescare una risposta immunitaria, in quanto riconosciute come molecole estranee all'organismo. Al fine di provare tale ipotesi, gli autori dello studio hanno sviluppato un nuovo dosaggio per individuare la presenza di

anticorpi rivolti contro queste forme modificate (ossidate) di insulina nel sangue dei pazienti con diabete tipo 1. Utilizzando una serie di metodiche biochimiche (*PAGE*, *3D-fluorescence* e *spettrometria di massa*) i ricercatori hanno dimostrato che i radicali dell'ossigeno cambiano significativamente la struttura dell'insulina e che le modifiche generate portano alla produzione di anticorpi specifici diretti più frequentemente contro l'insulina 'modificata', rispetto alla forma naturale non modificata. L'84% dei pazienti con diabete di tipo 1, al momento della diagnosi presenta anticorpi anti insulina modificata dai radicali dell'ossigeno.

In conclusione - spiega il dr. Rocky Strollo, dell'Area di Endocrinologia e Diabetologia, dell'Università Campus Bio-Medico di Roma - "abbiamo dimostrato per la prima volta la presenza di anticorpi contro l'insulina 'modificata' nella maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1 e riteniamo che questa forma di insulina modificata possa avere un ruolo nello sviluppo del diabete di tipo 1".

"Questo studio - prosegue il dr. Strollo - rappresenta un possibile cambiamento di paradigma nella patogenesi del diabete di tipo 1, poiché dimostra che l'autoimmunità pancreatica può essere indotta da modifiche ossidative dell'insulina. Il test da noi messo a punto per il dosaggio degli anticorpi anti-insulina ossidata è altamente sensibile (84%) e specifico (99%) per la diagnosi di diabete tipo 1.

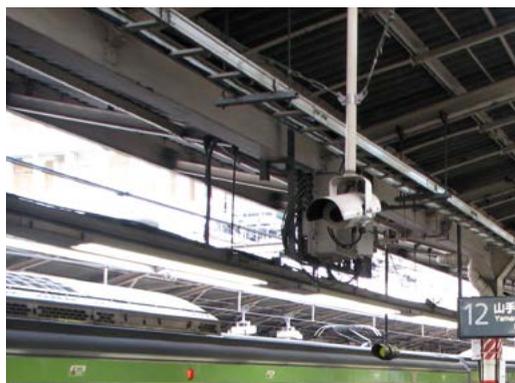
Il prossimo obiettivo delle nostre ricerche sarà di valutare se questo test potrà consentire di identificare precocemente i soggetti destinati a sviluppare in futuro il diabete tipo 1. Valuteremo inoltre, se l'insulina ossidata possa rappresentare un target terapeutico per la prevenzione della malattia". Parte dei fondi per questa ricerca sono

stati ottenuti dal premio SIMI (*Società Italiana di Medicina*) - *Fondazione Livio Patrizi* assegnato al dr. Rocky Strollo.

I riferimenti dell'articolo sono: *Strollo R. et al. Diabetologia. 2015 Dec; 58 (12): 2851-60.*

STRESS E PENDOLARISMO AUMENTANO IL DIABETE IN GRANDI CITTÀ

<http://citieschangingdiabetes.com/summit/>



Da una ricerca internazionale guidata dall'*University College of London* di Londra (UCL) nell'ambito del programma "*Cities Changing Diabetes*" si è potuto vedere che la fretta, il pendolarismo e il luogo in cui si vive giocano un ruolo significativo sulla crescita del diabete nelle grandi città.

Nello studio, il più ampio al mondo su fattori sociali, sono stati intervistati circa 550 cittadini con diabete, o a rischio di svilupparlo, in ognuna delle cinque grandi metropoli, Copenaghen, Houston, Città del Messico, Shanghai, Tianjin, per capire meglio ciò che rende le persone vulnerabili al diabete di tipo 2 nelle città, e tentare di trovare una soluzione per una delle sfide alla sanità pubblica più pressanti dei nostri giorni.

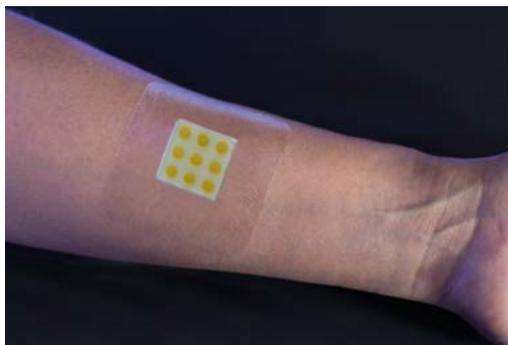
I risultati della ricerca internazionale sono stati presentati al *Cities Changing Diabetes Summit 2015*, svoltosi a Copenaghen alla presenza di oltre 250 esperti da tutto il mondo. Il dr. David Napier, professore di Antropologia Medica, presso l'Università UCL ha affermato: "Focalizzandosi principalmente sui fattori di rischio biomedici per il diabete, la ricerca tradizionale non ha adeguata-

mente tenuto conto dell'impatto dei fattori sociali e culturali sulla malattia". "La nostra ricerca innovativa consentirà alle città in tutto il mondo di aiutare le popolazioni ad adottare stili di vita che li rendano meno vulnerabili al diabete".

Inoltre, il dr. Armando Ahued Ortega, *Ministro della Sanità di Città del Messico* ha dichiarato: "Le conoscenze che abbiamo acquisito con questa ricerca hanno modificato il nostro modo di pensare il diabete nella nostra città".

"Questa nuova luce sui fattori di rischio socio-culturali guiderà lo sviluppo di politiche di sanità pubblica, sempre più efficienti e mirate a sostenere la salute e il benessere dei nostri cittadini".

UN CEROTTO CHE CONTROLLA LA FERITA E CAMBIA COLORE SE C'È UN'INFEZIONE, UTILE CONTRO L'USO DI ANTIBIOTICI



Un cerotto 'intelligente', messo a punto da scienziati della *Bath University* in Inghilterra, cambia colore, diventa fluorescente, quando rileva un'infezione. Questo permette di individuare immediatamente se la ferita è infetta e, allo stesso tempo, di diminuire l'uso di antibiotici non necessari.

A metterlo a punto sono stati gli scienziati della *Bath University*. Il mini dispositivo indossabile, funziona attraverso il rilascio di colorante fluorescente da piccole capsule, nel momento in cui i batteri che popolano una ferita producono tossine. Una volta che queste tossine entrano in contatto con le micro capsule contenute nel cerotto, il cerotto assume un colore fluorescente.

Il meccanismo non si attiva nel caso di batteri innocui, bensì solo nel caso di microrganismi pericolosi. Questo consente ai medici di identificare le infezioni e trattarle in modo rapido, cosa che potrebbe rivelarsi molto utile nei bambini, particolarmente suscettibili a causa del loro sistema immunitario immaturo. Le infezioni, infatti, possono rallentare la guarigione, portando a soggiorni più lunghi in ospedale e cicatrici a volte permanenti, oltre che provocare il rischio di setticemie.

Molto spesso per i medici le infezioni sono difficili da diagnosticare senza rimuovere la medicazione, procedura dolorosa che può anche rendere difficile la rimarginazione. Per questo tendono a prescrivere antibiotici per precauzione, prima ancora che l'infezione sia confermata, anche se, così facendo, si aumenta il rischio di sviluppare batteri resistenti ai farmaci, considerato uno dei maggiori problemi di salute.

L'invenzione è ora in fase di test clinico, sostiene il capofila del progetto, il dr. Toby Jenkins.



NASCE UNA NUOVA FEDERAZIONE ITALIANA INTERLOCUTRICE DI RIFERIMENTO PER LA RICERCA IN ONCOLOGIA

<http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/news+in+italia/16+aprile+2015/1,4889,1>,

La *Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)* nasce in Italia sotto l'egida dell'*Aiom (Associazione Italiana di Oncologia Medica)* e riunisce 15 gruppi cooperativi oncologici italiani (*AIOM, APRIC, ASTRO, GIM, GIOGer, Fondazione GISCAD, Fondazione NIBIT, GOIM, GOIRC, GONO, IGG, IMI, ISG, ITMO, MITO*), per un totale di circa 200 strutture atti-

ve su tutto il territorio. «La nuova Federazione - spiega il dr. Francesco Di Costanzo, Presidente *FICOG* e direttore del Reparto di Oncologia medica all'*Ospedale Careggi* di Firenze - rappresenterà un interlocutore di riferimento, con caratteristiche uniche e strutturate, sia per le istituzioni che per l'industria. In questo modo ci attendiamo che gli investimenti nella ricerca e gli studi no profit possano aumentare del 50%. Non solo. Verificheremo la qualità dei Centri di ricerca che potranno così essere accreditati con una sorta di 'bollino' della Federazione. È la prima volta che viene promosso un controllo di questo tipo nel nostro Paese, che rappresenta un passaggio fondamentale perché l'accreditamento è richiesto dalle norme europee.

E ci muoveremo nei confronti delle istituzioni perché vengano riconosciute figure molto importanti come gli infermieri di ricerca e i data manager, finora non ben definite da un punto di vista normativo. Altra conseguenza positiva offerta dall'attività della Federazione è costituita dalla spinta all'innovazione, perché potremmo mettere a disposizione dei pazienti farmaci nuovi, molto più velocemente.

Vogliamo rappresentare un vero e proprio motore per stimolare la ricerca clinica nel nostro Paese». In Italia il 35% degli studi clinici condotti riguarda l'oncologia, che è l'area terapeutica su cui si concentrano i maggiori investimenti.

«Il nostro Paese - afferma il dr. Roberto Labianca, segretario *FICOG* e direttore del *Cancer center* all'*Ospedale Papa Giovanni XXIII* di Bergamo - è stato uno dei primi in Europa a promuovere la ricerca clinica cooperativa.

Nella maggior parte dei trial internazionali offriamo anche oggi un contributo scientifico molto elevato e siamo secondi nel Vecchio Continente per numero di pazienti arruolati, grazie all'eccellenza raggiunta dai singoli Centri, ma purtroppo soffriamo l'assenza di organizzazione e di risorse.

La nuova Federazione vuole colmare proprio questo vuoto». «In Italia - conclude il professor Evaristo Maiello, tesoriere *FICOG* e direttore del Reparto di Oncologia di *Casa Sollievo della*

Sofferenza di San Giovanni Rotondo - i progetti di cooperazione internazionale non sono strutturati e si basano sull'iniziativa di scienziati di prestigio, oppure sono promossi a livello ministeriale, scontrandosi con difficoltà di tipo organizzativo, quali la mancanza di facilitazioni e la troppa e differente burocrazia.

La Federazione, pertanto, si presenterà come interlocutore di riferimento anche per gestire le iniziative di cooperazione internazionale.

È chiaro che oltre a progetti internazionali, vorremmo che un'attenzione particolare ci venisse riservata anche da Istituzioni nazionali ed in particolare dall' *AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco*, nella speranza che questo organismo possa riprendere a sostenere sperimentazioni con ricadute sul sistema sanitario nazionale».

DA GIOVANI È IMPORTANTE MANGIARE FRUTTA E VERDURA PER UNA BUONA SALUTE FUTURA

<http://circ.ahajournals.org/content/132/21/1990.full.pdf>



Una ricerca condotta presso il *Minneapolis Heart Institute* nel Minnesota e pubblicata su la importante rivista internazionale *Circulation*, dice che mangiare sano da giovani è determinante e decisivo per la salute di una persona, piuttosto che adottare una dieta sana quando si è già divenuti adulti.

La frutta e la verdura consumate da giovani può avere ricadute positive importanti a lungo termine, assicurando una migliore salute cardiovascolare in età adulta.

Diretto dal dr. Michael Miedema, lo studio evidenzia una correlazione tra elevato consumo di frutta e verdura da giovani e rischio ridotto (del 26% mediamente) di presentare depositi di calcio sulle pareti delle arterie 20 anni dopo, problematiche a loro volta associate al rischio di infarto.

Bisogna mangiare sano da subito, sostiene Miedema, quello che si mangia da giovani può avere ricadute più profonde sulla salute futura di quel che si mangia poi da adulti.

Questo studio, commenta il prof. Giovanni Corsello, presidente della *Società Italiana di Pediatria (SIP)* conferma i benefici sulla salute futura di una sana alimentazione adottata per tempo. È fondamentale, però, adottarla sin da piccoli, anzi "cruciali sono i primi tre anni di vita" - spiega - perché è proprio in questi anni che nel corpo di un bambino si innesca la programmazione enzimatica e metabolica, che poi resterà tale per tutta la vita, in certi casi predisponendoci a malattie come obesità e diabete.

È come dire che se si mangia male in questi primi anni, ne pagheremo le conseguenze per tutta la vita. Non a caso, rileva il prof. Corsello, "vediamo che l'80% degli adolescenti obesi restano obesi anche da adulti".

Dunque, continua il professore "è importante iniziare a mangiare bene da subito, adottando una strategia nutrizionale unica e valida per tutta la famiglia e offrendo al bambino sin da piccolo, dallo svezzamento in poi, frutta e verdura in ognuno dei pasti che fa durante il giorno, insistendo, anche se necessario per abituarlo, a una dieta sana".

INFLUENZA E VACCINI COME BASE DELLA PREVENZIONE, TORNA LA FIDUCIA

A Novembre 2015 è stata avviata in Italia una campagna a favore dell'uso dei vaccini contro l'influenza. Quella sui vaccini, sottolinea il ministro della Salute Beatrice Lorenzin, "è veramente una battaglia di civiltà e igiene pubblica. Le vaccinazioni sono la base della prevenzione".

Il prof. Claudio Cricelli, presidente della *Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)* a un mese dall'avvio della campagna vaccinale, fa il punto su i primi risultati. Un andamento positivo accolto con favore da chi si occupa di salute pubblica. L'influenza colpisce circa l'8% della popolazione ogni anno, ma su gli anziani può avere conseguenze gravi.

Eppure, in dieci anni, la riduzione dei vaccinati tra gli over 64 è stata di ben il 20%, passando dal 68% circa del 2005-2006 al 48% dello scorso inverno. "Probabilmente quest'anno, per quanto le stime siano positive, non si riuscirà a toccare le percentuali di vaccinati che si registravano fino a qualche anno fa e che dovrebbero arrivare almeno al 75% dei soggetti 'a rischio', ovvero anziani, malati cronici e operatori sanitari. Tuttavia, il dato importante è che si percepisce meno paura e il messaggio sembra essere stato raccolto dalla popolazione".

Nonostante le vaccinazioni siano partite in ritardo, in conseguenza del ritardo con cui sono stati distribuiti i vaccini, aggiunge, "stiamo recuperando velocemente le settimane perse", in vista del picco del contagio atteso per gennaio. Merito anche del ruolo attivo svolto dai medici di medicina generale che hanno deciso di dare il buon esempio ai cittadini. Sono stati almeno 600 i 'camici bianchi' che si sono fatti vaccinare in piazza a Firenze, nell'ambito della campagna "NoiCiVacciniamo", in occasione del Congresso nazionale *SIMG*.

"I primi dati ufficiali delle vaccinazioni li avremo a gennaio, ma il trend possiamo già dire che si è invertito", commenta il responsabile nazionale Sanità del Pd, dr. Federico Gelli, uno dei

primi a vaccinarsi a Firenze. "La cattiva, brutta esperienza dello scorso anno, per un falso allarme che è stato veicolato in maniera scriteriata a livello nazionale - ha aggiunto Gelli, inoltre componente della Commissione Affari sociali della Camera - ha determinato un danno incredibile in termini di vita umane e di costi per il sistema sanitario".

Quest'anno, ha concluso, "si è orientato tutto l'impegno delle istituzioni, delle Regioni, della politica, per dire con chiarezza che la vaccinazione è l'unico grande strumento di prevenzione".

IN EUROPA DALL'APRILE 2017 MAGGIORE TRACCIABILITÀ E SICUREZZA PER L'USO DI TESSUTI E CELLULE PER TRAPIANTI

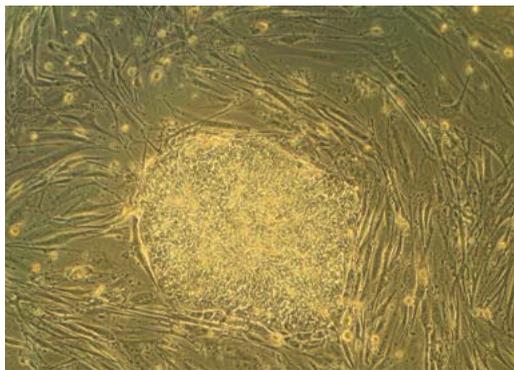
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32015L0565>

Da tempo, il *Centro Nazionale Trapianti*, la rete dei tessuti e delle cellule, è al lavoro per rendere operativo dall'aprile 2017 il nuovo *Codice Unico (di identificazione) Europeo (SEC)*, che "è costituito da una sequenza d'identificazione della donazione e da una sequenza d'identificazione del prodotto" come da Direttiva 2015/565 della Commissione Europea.

L'Italia è sempre stata all'avanguardia per quanto riguarda i sistemi di vigilanza, tracciabilità e sicurezza delle procedure connesse alla donazione e al trapianto di tessuti e cellule. Il nostro Paese ha contribuito attivamente alla nascita del SEC, realizzando per la Commissione Europea il compendio degli Istituti dei Tessuti dei Paesi membri e dei prodotti relativi a tessuti e a cellule.

Il *Sistema Informativo Trapianti*, il cuore pulsante del nostro sistema, è pronto ad armonizzare i codici nazionali attribuiti alle donazioni e ai trapianti di tessuti e cellule con il nuovo codice unico europeo.

Infatti, grazie al SEC si parlerà un'unica lingua nei Paesi membri in tema di tracciabilità e



sicurezza dei tessuti, e delle cellule prelevate da un donatore a scopo di trapianto e distribuite nell'Unione Europea.

Una lingua composta da una sequenza alfanumerica che identifica univocamente la donazione di tessuti e cellule, il prodotto e viceversa. Il SEC, introdotto da specifiche Direttive Europee, entrerà in vigore in tutti i Paesi membri esattamente dal 29 aprile 2017.

Il percorso legislativo nasce nel 2004, con la prima direttiva che impone alle Autorità competenti dei Paesi membri una serie di misure per rendere i propri sistemi più sicuri e tracciabili, garantendo allo stesso tempo una maggiore qualità delle procedure relative alla donazione e al trapianto di tessuti e cellule di origine umana.

L'ultimo atto della Commissione Europea, la Direttiva 2015/565, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015L0565&from=IT> dell'8 aprile 2015, che modifica la direttiva 2006/86/CE per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche relative alla codifica di tessuti e cellule umani, fornisce una serie di indicazioni tecniche relative alla codifica di tessuti e cellule, declinando le modalità e sezioni che compongono il SEC.

NUOVA MOLECOLA IMMUNO-ONCOLOGICA PER CURARE IL MELANOMA

Il melanoma è un tumore della pelle che nel

nostro Paese nel 2015 fa registrare circa 11.300 nuovi casi. Alla luce di questi dati l'*Istituto Nazionale dei tumori 'Fondazione Pascale'* di Napoli ha guidato uno studio internazionale su una nuova molecola immuno-oncologica il '*nivolumab*'.

Il prof. Paolo Ascierto, direttore del Reparto di Oncologia all'*Ospedale di Napoli* spiega: "Oggi è possibile parlare di cronicizzazione della malattia". Il 70,7% dei pazienti trattati con la nuova molecola immuno-oncologica, '*nivolumab*', è vivo a un anno e, dato ancora più rilevante, il 57,7% a due anni.

A un anno il 44,3% dei pazienti trattati con '*nivolumab*' è libero da progressione, a 24 mesi il 39,2%. Questi dati indicano che l'effetto della terapia si mantiene nel tempo e ci fanno supporre che una percentuale simile di pazienti, vicina al 40%, possa cronicizzare la malattia. Oggi questo risultato è raggiunto dal 20% delle persone colpite".

Si tratta di un risultato straordinario, impensabile prima dell'arrivo di queste terapie, "visto che la sopravvivenza mediana in stadio metastatico - prosegue - era di appena 6 mesi, con un tasso di mortalità a un anno del 75%".

I dati dello studio sono stati presentati proprio a Napoli nella sesta edizione del "*Melanoma Bridge*", il Convegno internazionale organizzato dall'*Istituto Pascale* e dalla *Fondazione Melanoma* che ha riunito fino al 5 dicembre più di 200 esperti da tutto il mondo. Lo scorso luglio '*nivolumab*' è stato approvato dall'EMA (*European Medicines Agency*) per il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule squamoso localmente avanzato o metastatico, precedentemente trattato con la chemioterapia.

Il 22 settembre l'AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) ha inserito il farmaco nella lista prevista dalla legge 648/96, consentendo così ai pazienti non inclusi nel programma di uso compassionevole di poter disporre del trattamento a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale. ■

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO

<i>Irene Carunchio</i>	Biologa
<i>Fabio Ferro</i>	Specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica
<i>Giuseppe Luzzi</i>	Prof. Ass. di Med. Interna - Spec. Allergologia e Imm. Clinica
<i>Paolo Macca</i>	Biologo
<i>Paola Manzi</i>	Medico - Specialista in Patologia Clinica
<i>Massimo Marrazza</i>	Specialista in Dermatologia
<i>Mario Pezzella</i>	Chimico
<i>Giorgio Pitzalis</i>	Specialista in Gastroenterologia e Pediatria
<i>Federica Rota</i>	Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica
<i>Antonio Santoboni</i>	Specialista in Cardiologia
<i>Maria Giuditta Valorani</i>	PhD, Research Associate, Queen Mary University of 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
- NEUROPEDIATRIA PSICOLOGIA CLINICA DELL'ETÀ EVOLUTIVA
- ODONTOIATRIA
- OFTALMOLOGIA
- ORTOPEDIA
- OTORINOLARINGOIATRIA
- UROLOGIA

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

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