DIAGNOSTICA

BIMESTRALE DI INFORMAZIONE E AGGIORNAMENTO MEDICO

N. 6 - 2016

- Dimmi cosa mangi e ti dirò chi sei
- Implicazioni fisiche e psicologiche del "pene scomparso"
- I Numeri e le malattie rare

Edizioni BIOS S.p.A.

BIOS SPA

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

DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

Direttore Sanitario
Dott. Francesco Leone

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

CENTRI E SERVIZI MULTIDISCIPLINARI

Direttore Sanitario
Dott. Francesco Leone

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

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

DIAGNOSTICA

BIOS

Periodico della BIOS S.p.A. fondata da *Maria Grazia Tambroni Patrizi*

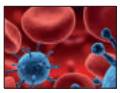
Editoriale 2

Un esantema da ricordare... hand, foot, mouth disease
Francesco Leone 6

Dimmi cosa mangi e ti dirò chi sei
Giorgio Pitzalis 9

Risvegliare la memoria, non solo immunitaria, ma dell'azione civile: il ritorno della difterite!
Redazionale 12

A TUTTO CAMPO
Implicazioni psicologiche e fisiche del "pene scomparso"
Fabio Ferro 14



IL PUNTO
Il futuro nell'immunoterapia dei tumori
Giuseppe Luzi 19

IMPARARE DALLA CLINICA
Malattie del pericardio
Antonio Santoboni 30

LEGGERE LE ANALISI
Monitoraggio della terapia anticoagulante orale
Paola Manzi 35

NUMERI
Le malattie rare
Giuseppe Luzi 38

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 Novellli
Giovanni Peruzzi
Augusto Vellucci
Anneo Violante

Hanno collaborato a questo numero:
Fabio Ferro, Francesco Leone, Giuseppe Luzi, Paola Manzi, Giorgio Pitzalis, Antonio Santoboni, Maria 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
TMB STAMPA srl
Viale Alexandre Gustave Eiffel 100
Commercity Isola M24
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 gennaio 2017

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.

UNA NUOVA SANITÀ PER LA PERSONA MALATA: LA DIMENSIONE DELLA NARRATIVE BASED MEDICINE

Giuseppe Luzi

È di uso comune, accettata senza riserve, o almeno lo era, l'abitudine di identificare la persona che va dal medico con il termine "paziente". Se andiamo sull'onniscente wikipedia troviamo: <<*Un paziente, in medicina, è una persona che si rivolge ad un medico o ad una struttura di assistenza sanitaria per accertamenti o problemi di salute.Il termine deriva dal latino* ***patiens****, intendendo "sofferente" o "che sopporta".*

In alcuni contesti il termine paziente è sostituito dalla parola "degente" o "cliente" o "ospite" >>.

Sulla Treccani, sempre online, troviamo scritto che per paziente si intende una "persona affetta da una malattia, e più genericam. chi è affidato alle cure di un medico o di un chirurgo: <<*il p. è peggiorato; è una p. operata di appendicite; visitare, medicare i p.; è un p. che osserva scrupolosamente*

la dieta; un bravo dottore, che ha molti pazienti>>". Ma il termine "paziente", dopo lunga discussione, ora, almeno a livello teorico, non esiste più.

È stato proposto e sostanzialmente introdotto il termine "persona assistita". Con questa parola lo scopo è quello di dare grande rilievo al ruolo centrale del malato, di chi ha bisogno e riceve cure in modalità non passiva. Ora possiamo discutere sul restyling terminologico, ma non deve sfuggire che il dibattito emerge dal cambiamento avvenuto nei termini relazionali che legano il medico alla "persona assistita".

Non sono certo di ricordare con esattezza ma il grande Umberto Eco ebbe a dire "le parole sono fatti". E mai come in ambito medico-assistenziale questa affermazione corrisponde al vero.

Nelle trasformazioni socio-amministrative dell'area sanitaria i nuovi termini e le nuove parole hanno anche modificato la capacità di identificazione corretta del professionista; per esempio il compianto Roberto Lala, presidente dell'Ordine dei Medici di Roma, sottolineò la terribile espressione di "utente" in riferimento alla persona malata o in fase di definizione diagnostica. E poi la dicitura "dirigente medico", che confonde l'approccio tra malato e professionista. Se in ambito militare un capitano non viene certo confuso con il colonnello, potrebbe essere ancora utile mantenere qualche distinzione, non certo per la "forma".

Ma andiamo oltre. Se cambiare una parola significa tante cose, forse comprendiamo meglio quanti nuovi aspetti relazionali stanno trasformando la professione medica. I progressi delle scienze e delle tecnologie, che in modo sostanziale hanno inciso sulla specificità della Medicina, hanno però (inevitabilmente?) trasformato il rapporto tra medico e malato, inciso sulle modalità del colloquio, e hanno in parte anche modificato la soglia di comunicazione della diagnosi. Concentrando in ogni modo l'attenzione sulla "malattia" e riducendo la persona assistita al contenuto della cartella clinica, la tecnologia si è inserita nel dialogo tra medico e malato.

Sono cambiati i livelli di comunicazione, le attese, e anche sotto il profilo pratico sono emersi molti conflitti con inevitabili conseguenze anche medico legali. Nonostante la Medicina sia sempre più capace di ottenere successi sia in ambito preventivo sia per le guarigioni di patologie in passato sostanzialmente impossibili da trattare, medici e assistiti vivono assai spesso un rapporto basato sul sospetto e la delusione. Anche se le cose vanno bene, c'è sempre qualcosa che poteva andare "meglio"!

È possibile una soluzione? Qualcuno, non molto tempo fa, ha proposto un'idea semplice e geniale: rivalutiamo il dialogo, l'ascolto, l'interazione tra il "medico" e il "malato". È nata così una Medicina apparentemente nuova, ma in realtà implicita nell'atto stesso della professione, anche se dimenticata in un file di memoria congelato nel succedersi delle generazioni di medici. Vediamo.

È ben noto che gran parte delle valutazioni "operative" in campo medico si costruiscono ormai seguendo le conclusioni della Medicina Basata sull'Evidenza.

La medicina basata su prove di efficacia (in lingua inglese Evidence-based medicine, EBM) è costruita sull'acquisizione di dati conseguenti a processi di ricerca che forniscono gli strumenti per le decisioni cliniche appropriate.

In conclusione si può considerare come un approccio "matematico" alla valutazione del rapporto rischio/beneficio derivato da studi qualitativamente ottimali effettuati su un gran numero di persone. Insomma una sorta di accettabile garanzia che guida il medico nelle diverse fasi dell'indagine diagnostica e nella gestione dei propri assistiti. Ma se ben consideriamo la EBM è anche una forma, ovviamente non generalizzabile, del distacco tra medico e malato. È un'oggettivazione della malattia staccandola dalla persona "malata".

E allora il malato come si ri-colloca in questa nuova dimensione della biomedicina, di questo "inevitabile" percorso dove è facile dimenticare che è fondamentale prendersi cura del malato, cercare di alleviarne la sofferenza non solo fisica, fornire un contesto nel quale anche la morte non sia depersonalizzata e assuma il suo significato etico e di conclusione di un'esperienza di vita?

Nasce così la Narrative Based Medicine (NBM), un modo di rivalutare e consolidare la dimensione del "paziente". La Medicina intesa come un sistema culturale, in senso antropologico. Un avvicinarsi ai significati simbolici che costruiscono il mondo reale, descrivendo l'esperienza clinica nell'ottica di chi la vive soffrendo. A riguardo è molto utile la distinzione che deriva, in lingua inglese, tra i termini *disease* e *illness*. Con *disease* si fa riferimento alla malattia considerata in termini strettamente medici, con parametri oggettivabili (organici e di laboratorio) mentre la parola *illness* raccoglie l'esperienza individuale della persona che "vive" la malattia sulla base della propria percezione. Si tratta ovviamente di una percezione soggettiva dello "star male" ma una percezione che ha origine sempre da una elaborazione culturale del proprio vissuto individuale. Di fronte a queste premesse una prima reazione può essere di scetticismo: provate a curare un ascesso dentale o un'appendicite con buone parole! E allora è necessario spiegarsi, perché altrimenti anche i migliori medici (in senso EBM) potrebbero cadere nella trappola.

La NBM aiuta nel modello di cura, nella scelta terapeutica, nella condivisione dell'agire tra medico e malato rispettando con una migliore atmosfera i ruoli che vanno sempre mantenuti e ben differenziati. In buona sostanza si tratta di mettere a confronto la "narrazione" elaborata dai malati e dai loro familiari con la "narrazione clinica" del medico. Il professionista ha in qualche modo, o cerca, una visione semplificata della realtà clinica. E ben si comprende oggi quando esiste una terribile pressione socio-economica per gli altissimi costi della sanità e le relative implicazioni, anche "punitive" per chi ha responsabilità gestionale. Ma il senso della NBM è proprio quello di integrare sul campo l'approccio "oggettivo" della EBM con l'esperienza del soggetto malato.

Nel febbraio 2015 il *Quaderno Sanità* del giornale *Il sole 24 ore*, in collaborazione con il *Centro Nazionale Malattie Rare*

dell'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato un ottimo report [Conferenza di Consenso - Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative], utile per chi voglia con chiarezza di intenti avvicinarsi a questo modello della nuova realtà assistenziale.

La definizione di NBM raccoglie il significato estensivo del "progetto" e viene di seguito riportata: "Con il termine di Medicina Narrativa (mutuato dall'inglese Narrative Medicine) si intende una metodologia d'intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa.

La narrazione è lo strumento fondamentale per acquisire, comprendere e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura.

Il fine è la costruzione condivisa di un percorso di cura personalizzato (storia di cura). La Medicina Narrativa (NBM) si integra con EBM e, tenendo conto della pluralità delle prospettive, rende le decisioni clinico-assistenziali più complete, personalizzate, efficaci e appropriate. La narrazione del paziente e di chi se ne prende cura è un elemento imprescindibile della medicina contemporanea, fondata sulla partecipazione attiva dei soggetti coinvolti nelle scelte. Le persone, attraverso le loro storie, diventano protagoniste del processo di cura".

Una delle figure più importanti in questa area della Medicina, Rita Charon, personalità centrale nell'evoluzione della NBM, *Professor of Medicine and Executive Director* of the Program in Narrative Medicine at the College of Physicians and Surgeons della Columbia University, ha scritto: *"Narrative Medicine began as a rigorous intellectual and clinical discipline to fortify healthcare with the capacity to skillfully receive the accounts persons give of themselves-to recognize, absorb, interpret, and be moved to action by the stories of others."*

Rita Charon, Professoressa di Medicina e Direttore Esecutivo del Programma di Medicina Narrativa - NBM

UN ESANTEMA DA RICORDARE... HAND, FOOT, MOUTH DISEASE

Francesco Leone

La malattia mani-piedi-bocca è una patologia infettiva altamente contagiosa che, in gran parte, colpisce prevalentemente bambini nella prima infanzia. È causata da enterovirus e, tra questi, in particolare i sierotipi Coxackievirus A16 ed Enterovirus 71 (HEV 71). È sicuramente una malattia meno conosciuta rispetto ad altri esantemi, è frequente in età pediatrica ma può riguardare anche gli adulti. In lingua inglese la sindrome è nota come Hand, foot and mouth disease (HFMD).

La sigla HFMD è comunemente usata nel linguaggio medico. Descritta in Nuova Zelanda nel 1957, è stato poi dimostrato che oltre ai Coxsackie A 16 e HEV 71 altri virus possono dare origine alla manifestazione clinica (Coxsackievirus A4-A7, A9, A10, B1-B3 e B5). Si diffonde attraverso il contatto diretto con muco, saliva, o feci di una persona infetta, ed è frequente la comparsa di piccole epidemie in scuole e asili nido. Il virus A 16 venne isolato nel 1958 in Canada.

La relazione eziologica tra HFMD e il virus HEV 71 venne dimostrata nel 1973 in Svezia e in Giappone. Il periodo di incubazione è solitamente di 3–6 giorni. I sintomi caratteristici sono costituiti da vescicole e bollicine in prossimità della bocca, su dorso e palmo delle mani e sulle piante dei piedi. In alcuni casi, queste vescicole evolvono in piccole ulcerazioni. Alcuni sintomi prodromici includono mal di gola e febbre, mentre più rara è la comparsa di mal di testa e vomito. Dopo circa un mese sulla cute colpita si manifesta una caratteristica esfoliazione fino al ritorno alla completa normalità.

Localizzazione peribuccale

Sul palmo della mano

Localizzazione alla pianta del piede, altra tipica sede.

Stato di malessere profondo e una febbre moderata possono precedere la comparsa delle eruzioni cutanee. Rapidamente si osservano figure eritematose papulo vescicolari. Le vescicole sono tondeggianti.

La stessa definizione di HFMD suggerisce la localizzazione (mani, piedi, area peribuccale). Tuttavia l'esantema si può osservare in diversi distretti: a livello delle ginocchia e/o dei glutei e anche sulla faccia. Dolorose, soprattutto nel bambino, le localizzazioni in mucosa orale.

Manifestazione di HFMD in sede orale

L'eritema è quasi sempre presente intorno alla lesione tipica. Laddove lo spessore della cute è maggiore è meno probabile osservare le vescicole (pianta del piede e palmo della mano). Persistono invece in queste sedi papule eritematose. L'età più colpita è tra i 3 e 12 anni, ma sono interessati bambini anche più piccoli (asili nido) e non eccezionalmente gli adulti (insegnanti, genitori) sono colpiti.

Clinicamente HFMD è una patologia autolimitante, o almeno quando l'andamento è tipico. In realtà a partire dalla seconda metà degli anni Novanta del XX secolo, soprattutto su segnalazione di lavori in nazioni del Sud Est Asiatico, l'andamento clinico è in parte cambiato con evidenza di maggiore severità, complicazioni e anche alcuni eventi fatali. Probabilmente la quasi completa eradicazione di virus polio ha fatto si che HEV17, un enterovirus non-polio, possa rappresentare una minaccia di maggior rilievo soprattutto per le complicazioni neurologiche.

In sostanza la HFMD è stata considerata per molto tempo, da quando inquadrata clinicamente, una patologia di scarso rilievo. Ma le cose stanno cambiando soprattutto per la segnalazione dei casi più gravi. Dal 2008, è stata segnalata in Asia e in Europa una sindrome febbrile mucocutanea attribuita prevalentemente a un nuovo ceppo di enterovirus, il Coxsackievirus A6. In alcuni anni a seguire dopo il 2008 sono stati riportati altri casi negli USA. La HFMD causata da questo ceppo virale è caratterizzata da febbre elevata e dalla presenza di vescicole che evolvono in forme bollose manifeste. Le lesioni sono piuttosto minute, e hanno un diametro quasi mai superiore al centimetro.

L'evoluzione di tali vescicole può essere di tipo crostoso, a differenza di quanto si osserva nella variante "classica". Sebbene una HFMD non crei di solito problemi per la prognosi, come per tutte le patologie virali debbono essere prese in esame alcune condizioni che possono diventare critiche. La febbre elevata può causare convulsioni, soprattutto nei bambini molto piccoli, e si possono osservare fenomeni di disidratazione. Le lesioni vanno controllate perché possono associarsi superinfezioni batteriche. Molto rara la meningite, che ovviamente va trattata con l'approccio opportuno (ricovero ospedaliero e monitoraggio). In generale gli adulti sono colpiti con forme asintomatiche,

ma talora si manifestano quadri atipici che possono associarsi a profonda astenia e localizzazioni anche estese (in parte il fenomeno può dipendere dalla reazione del sistema immunitario, soprattutto nei soggetti più anziani). Le persone con HFMD sono contagiose nella prima settimana di malattia. Il virus comunque può persistere ancora del tempo anche quando i sintomi sono scomparsi. Per le maestre e i genitori, una volta noto il tipo di patologia, è importante provvedere a un frequente lavaggio delle mani soprattutto dopo aver accudito il bimbo (cambio pannolini e azioni correlate).

Il contagio è sostanzialmente tra bambini che portano facilmente le mani in bocca e ovviamente, soprattutto in comunità di asilo nido, non le lavano. Per gli adulti è importante che la mamma sia informata se il contagio si verifica nel primo trimestre di gravidanza per possibile conseguenze nel feto (necessaria opportuna sorveglianza in ambito specialistico). Per la HFMD sono state descritte varie forme non tipiche. Si ricorda, per esempio, un aspetto caratteristico, l'infezione da Coxsackie A6.

Questo virus è all'orgine di un fenomeno noto come onicomadesi. L'onicomadesi indica lo scollamento della lamina ungueale dal letto ungueale (la parte di cute alla quale l'unghia risulta fisiologicamente adesa) con conseguente successiva caduta dell'unghia stessa. Il fenomeno si manifesta all'inizio proprio partendo dalla base dell'unghia e poi si "sposta" verso il margine libero dell'unghia, alla fine provocandone il distacco. Oltre all'onicomadesi, un altro reperto osservato, tardivo, ma correlato sempre all' infezione da Coxsackievirus A6 sono le linee di Beau, striature orizzontali della lamina ungueale.

Manifestazione "tipica" su dita di soggetto adulto

Manifestazione "atipica"
con localizzazione acrale in soggetto adulto

Prof. Francesco Leone, medico chirurgo, specialista in Malattie Infettive.
Direttore Sanitario Bios SpA.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

DIMMI COSA MANGI E TI DIRÒ CHI SEI

Giorgio Pitzalis

La dieta quotidiana è un elemento fondamentale per la selezione delle specie microbiche che risiedono nell'intestino umano ed essa, già da sola, indirizza la differenziazione delle famiglie batteriche verso specifici enterotipi che appaiono correlati a determinate abitudini alimentari.

Dato che dalla composizione del microbiota (l'insieme dei microrganismi che si trovano nel tubo digerente) dipende il secondo genoma, il microbioma, e lo stato di salute dell'individuo, se vogliamo ridurre l'incidenza di alcune tra le più pericolose malattie del progresso (o quantomeno provarci) dovremmo tentare di ripristinare nel nostro intestino il microbiota di un cacciatore-raccoglitore (un individuo cioè che vive dei prodotti che è in grado di reperire in Natura). Diversi studi che hanno indagato le differenze tra il microbiota intestinale di africani ed europei ci indicano che l'obiettivo da perseguire, per arrivare a questo risultato, consiste innanzitutto nell'aumentare la quota di batteri del genere Prevotella (bacilli anaerobi gram-), a spese dei Firmicuti (batteri gram+).

Per far questo (indipendentemente dall'età del soggetto) è necessario procedere ad alcuni cambiamenti delle abitudini alimentari. Per ottenere sostanziali modifiche del microbiota è sufficiente seguire una nuova dieta per almeno tre giorni consecutivi.

Tre giorni di radicale cambiamento delle abitudini alimentari sono sufficienti per reimpostare l'enterotipo. Pertanto se lo scopo consiste nell'andare a selezionare batteri del tipo Prevotella, nel corso di questa prima fase sarà fondamentale mangiare soltanto alimenti ricchi di fibre vegetali insolubili. Questo cam-

biamento ridurrà drasticamente e da subito, all'interno dell' intestino, le percentuali di Firmicuti a favore dei Batteroidi.

Cosa mangiare nel corso di questi tre giorni? Carciofi, asparagi, cardi, finocchi, broccoli, cavoletti di Bruxelles, porri, cipolle, carote, cicoria, manioca, topinambur, legumi, ma anche frutta come banane, mele, prugne, fichi, kiwi e noci come mandorle, nocciole o noci brasiliane (e poi a seguire tutti gli altri vegetali). Il tutto cucinato nei modi che ritenete più appetitosi: il metodo di cottura conta poco.

Non dimentichiamo inoltre il riso integrale, che sarebbe meglio utilizzare al posto dei cereali. Il passo successivo ha lo scopo di stabilizzare nel tempo il cambiamento ottenuto e consiste nel reintrodurre nella dieta parte delle carni del pesce e dei latticini che erano stati rimossi nel corso dei primi tre giorni cercando, nel contempo, di mantenere il più possibile costante la quota di alimenti fibrosi. Per un europeo abituarsi a mangiare in questo modo non è facile, ma le nostre attuali abitudini dietetiche hanno progressivamente ridotto alla fame i nostri enterobatteri selezionandone le specie meno utili dal punto di vista salutare. Se facciamo caso a quali siano le verdure più diffuse sulle tavole degli italiani vedremo abbondare lattuga mista (spesso acquistata in busta, prelavata e disinfettata), patate (senza buccia e spesso comprate precotte o surgelate per poter essere cucinate più rapidamente) e pomodori (in buona parte consumati sotto forma di pelati, o passate). Tutti prodotti che hanno subito anche processi di pastorizzazione di vario tipo. Sui nostri piatti si vedono anche pochi cereali integrali provenienti da grani antichi e sempre meno legumi. Le stesse raccomandazioni che sono state divulgate dalle nostre autorità sanitarie in merito alla razione giornaliera di fibre che sarebbe opportuno assumere (20-35 gr. al giorno), essendo state promulgate al solo scopo di aumentare la massa fecale - in un'epoca in cui ancora non si parlava di microbioma - appaiono oggi incredibilmente basse e decisamente insufficienti a ottenere quelle modifiche del microbiota che andiamo perseguendo. Veniamo ora alla scelta delle materie prime, ovvero a come fare la spesa nell'ottica di un cacciatore-raccoglitore.

La cosa più importante da ricordare in questo senso è che serve a poco cercare di ripopolare il proprio intestino se poi si assumono sostanze antibatteriche con i cibi. Ricordiamo anche che frullare e filtrare le verdure per renderle più cremose è un metodo sicuro per alterarne, con le caratteristiche organolettiche, anche il potenziale nutritivo per i batteri, quindi sarebbe meglio evitare questo tipo di preparazioni.

Oggi sappiamo che la fermentazione - in particolare la fermentazione lattica - oltre a rendere molti cibi più digeribili li rende anche più utili per il nostro microbiota intestinale, in quanto un cibo fermentato contiene sia prebiotici che probiotici. Molti studi rinforzano l'importanza del riscoprire e aggiungere alla nostra dieta una certa quota di cibi che naturalmente contengono probiotici quali: yogurt, kefir, crauti, miso, tempeh, kombucha (tè addolcito e fermentato), prugne (umeboshi), etc.

Purtroppo negli ultimi cinquant'anni questo tipo di alimenti è progressivamente scomparso dalle tavole in quanto la nostra dieta si è orientata sempre più verso prodotti di origine industriale. Prodotti che vengono realizzati

mediante tecniche di conservazione diverse in quanto necessitano di una perfetta standardizzazione del gusto, una cosa questa che la fermentazione non è in grado di garantire. E così il lievito chimico - che innesca la lievitazione ma senza indurre quei cambiamenti che rendono l'alimento più digeribile e assimilabile - si è sostituito a quello acido. Gli yogurt vengono riempiti di zucchero allo scopo di renderli più palatabili.

Le verdure vengono messe sottaceto saltando la fase della fermentazione (un aceto peraltro che è un acido acetico che viene prodotto a livello industriale e non viene più prodotto mediante procedimenti naturali). E quel che è peggio tutto questo ha modificato nel corso del tempo anche il nostro gusto (e quello dei nostri bambini). La maggior parte delle preparazioni industriali vengono artificialmente deprivate di fibre, addizionate di zuccheri e grassi vegetali modificati e contengono spesso numerose sostanze chimiche che vengono aggiunte come coloranti, conservanti, etc. Sebbene queste sostanze chimiche siano state finora giudicate sicure per uso alimentare, poco o nulla si sa su quelli che possono essere i loro effetti a lungo termine sul microbiota intestinale. Quello che sappiamo con certezza è che seguire una dieta di tipo "industriale", ricca cioè di alimenti prodotti in laboratorio anziché cresciuti spontaneamente in natura, è un modo sicuro per selezionare nel nostro intestino i batteri meno salutari.

Può essere interessante sottolineare che nei soggetti obesi si osserva un quadro caratterizzato da una modificazione relativa del microbiota in favore di una tipologia di batteri definiti Firmicuti i quali hanno la particolare capacità di aumentare al massimo le capacità di assorbimento energetico da parte dell'intestino diminuendo al minimo la quantità di calorie espulse con le feci. Questa tipologia di batteri pare venga selezionata da diete ricche in calorie provenienti da carne, latticini e grassi vegetali idrogenati ed estremamente povere di fibre ed è stata associata allo sviluppo di obesità e malattie metaboliche.

Un'ultima raccomandazione: ricordare che i batteri migliori che vivono nel nostro intestino sono prevalentemente astemi e che, se si abbonda in bevande alcoliche è possibile selezionare un microbiota caratteristico degli alcolisti che pare predisporre a determinate anomalie fisiologiche quali l'accumulo di grasso nel fegato (steatosi). Seguire queste regole non cambierà la genetica di base di un soggetto, ma sicuramente gli permetterà di migliorare di molto il suo microbiota intestinale e di ridurre significativamente il rischio di sviluppare alcune tra le malattie che fanno bella mostra di sé nelle classifiche delle principali cause di morte di questo secolo e comunque migliorerà in generale tutti i suoi indicatori di salute.

Dott. 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

RISVEGLIARE LA MEMORIA, NON SOLO IMMUNITARIA, MA DELL'AZIONE CIVILE: IL RITORNO DELLA DIFTERITE!

Redazionale

La **difterite** è una malattia infettiva acuta e contagiosa, causata da ceppi tossigeni di *Corynebacterium diphtheriae*. Il danno provocato da questo patogeno riguarda un'infiammazione del cuore (miocardite) e la paralisi dei nervi cranici e/o periferici. Identificato nel 1883 da Klebs e coltivato da Loeffler nel 1884 è stato ben presto caratterizzato. Al microscopio ottico i batteri assumono una morfologia del tutto tipica, a forma di clava. Sembrano come bastoncelli dritti o appena ricurvi che, nel materiale patologico esaminato, hanno una disposizione tipica (definita anche a "ideogrammi cinesi"). Osservandoli si nota che posseggono al loro interno piccoli granuli, disposti ai poli, che assumono una colorazione caratteristica. Si descrivono come corpi di Babes-Ernst. Il potere patogeno è legato alla produzione di un'esotossina, anche se non tutti i corinebatteri sono tossinogenici. La tossina difterica ha potere antigenico, in quanto è in grado di stimolare la produzione di anticorpi.

L'infezione si trasmette per contagio inte-

rumano attraverso le secrezioni che provengono dalle alte vie aeree (faringe, laringe) di malati, di soggetti in convalescenza ma anche di portatori sani che possono conservare il microrganismo senza avere la malattia anche per lungo tempo. Il contagio può essere diretto o indiretto. La polvere è un veicolo da non sottovalutare dato che il *C. diphtheriae* è piuttosto resistente nell'ambiente.

La difterite è una malattia di natura tossica. Il batterio resta localizzato nella sede di ingresso, mentre il suo "prodotto", la tossina, va in circolo. In pratica all'inizio si ha l'impianto dei batteri che, dopo aver attecchito sulla mucosa, cominciano a proliferare e formano un focolaio necrotico. Essudativo. Comincia da questo momento il ruolo della tossina. Se il bambino (o l'adulto) non è stato vaccinato le difese immunitarie possono non farcela e si ha la formazione di pseudomembrane (classico il croup, la difterite laringea). La tossina comincia a diffondersi sia per via linfatica sia per via ematica e si presentano le prime lesioni a carico del cuore, reni, surreni e la conclusiva diffusione per via nervosa con lesioni, per l'appunto, del sistema nervoso centrale e periferico. Tipica è la formazione delle così dette pseudomembrane, che sono saldamente aderenti e che, se rimosse, danno luogo a una lieve emorragia. La mucosa dove si sono formate le pseudomembrane non sembra ulcerata, e dopo circa 24 ore le pseudomembrane si riformano. Del tutto recentemente (18 nov. 2016) il direttore dell'Istituto Superiore di Sanità ha citato la comparsa in Italia di un caso clinico con "nodulo difterico", spia di un *C. dihptheriae* circolante. Ora questo dato, che ha avuto notevole risonanza giornalistica, pur essendo significativo ha fornito piuttosto il segnale per evidenziare ancora l'ennesimo aspetto critico sul numero dei vaccinati nel nostro paese.

Infatti i dati di copertura in Italia sono ora sotto il livello di sicurezza, che in base ai parametri OMS è del 95%. Con questa cifra si instaura una così detta immunità di "gregge" che riesce a proteggere le persone non vaccinate. Nella storia della Medicina il vaccino antidifterico è stata una delle più belle conquiste.

Vari ricercatori si sono occupati del problema ma nei primi anni Venti del secolo scorso Léon Gaston Ramon, dell'Istituto Pasteur, è riuscito a mettere a punto un'anatossina difterica inattivando la tossina con formolo al 4 per mille, molecola che si rivelò stabile e strutturalmente irreversibile. Ramon perfezionò poi la propria scoperta aumentando il potere immunizzante della sua anatossina. ■

La difterite è endemica in Paesi economicamente in via di sviluppo e quando i programmi di vaccinazione sono poco efficaci. Un esempio, drammatico, di come l'interruzione dei programmi vaccinali di massa abbia indotto un massiccio incremento di malati riguarda le Nazioni che appartenevano alla vecchia Unione Sovietica e che nella crisi socio-politica degli anni Novanta del secolo scorso hanno attraversato un complesso periodo di assestamento. Sono stati segnalati non meno di 50.000 casi a metà degli anni Novanta. Se la malattia non era sottoposta a terapia la mortalità era altissima, anche del 50% quando si manifestavano epidemie.

IMPLICAZIONI FISICHE E PSICOLOGICHE DEL "PENE SCOMPARSO"

Fabio Ferro

Nel 1919 Keyes descrisse un'anomalia dei genitali, che definì buried penis: "an apparent absence of the penis, which exist, when the penis lacks its proper sheath of skin, lies buried beneath the integument of the abdomen, thigh or scrotum"(1).

Da allora diversi termini, come concealed, inconspicuous, hidden e webbed penis sono stati utilizzati per descrivere una condizione in cui il pene, pur normale nelle sue dimensioni, non è apprezzabile perché totalmente nascosto.

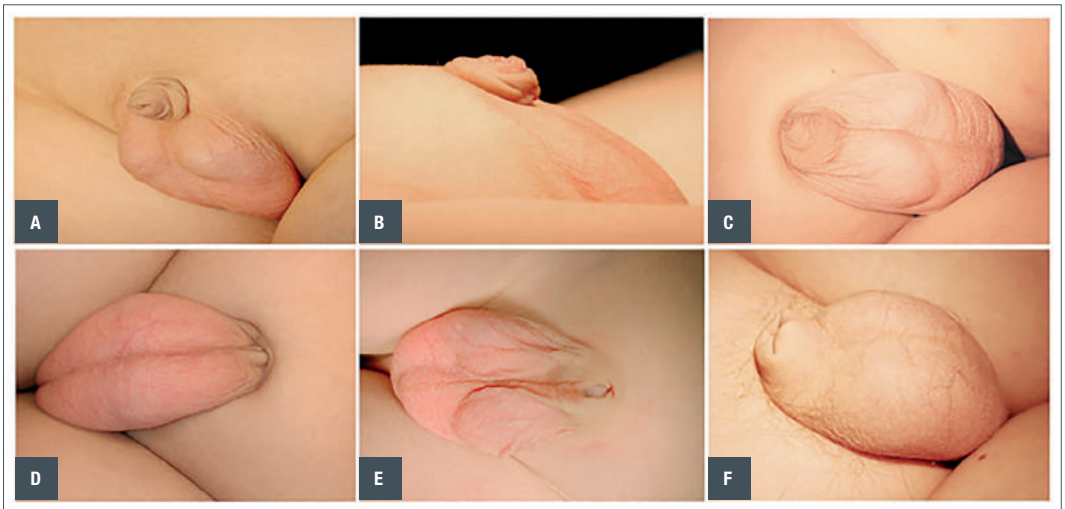


FIG. 1

La Fig. 1 illustra l'anomalia congenita (a,b,c) e quella acquisita dopo inappropriata chirurgia del pene (d,e,f).

È quindi una condizione diversa dal micropene, risultato di un difetto ormonale embrio-fetale, che alla nascita presenta, stirato, una lunghezza inferiore a 2,5 cm (normale 3,5 cm). La classificazione di Maizels del pene nascosto, che prevede varianti anatomiche distinte (buried, concealed, webbed e trapped) non considera quanto sia frequente l'assenza di un confine preciso tra i diversi quadri spesso combinati tra loro in vario grado (2). Il webbed penis, la forma di pene nascosto di maggiore incidenza e di minor impatto nell'infanzia, può essere la causa di una complicazione della circoncisione religiosa per eccessiva rimozione della porzione ventrale del cilindro cutaneo penieno e determinare nell'adolescenza una fimosi atipica quando le erezioni condurranno a una spinta asimmetrica del glande con la formazione di una cupola cutanea e alla ventralizzazione dell'anello prepuziale. Inoltre la classificazione di Maizels non nomina il raro megaprepuzio, certamente il quadro più evi-

dente in epoca neonatale per la voluminosa tumefazione che circonda il pene a ogni minzione, quasi una seconda vescica. L'eziologia del buried penis non è stata ancora completamente chiarita ed è curioso che la condizione sia stata descritta prima nell'infanzia, come malformazione congenita, e poi riferita con sempre maggior frequenza nelle età successive. In realtà il "pene scomparso" può essere congenito o acquisito. Nel primo caso, trattandosi di un'evidente anomalia, dovrebbe essere riconosciuto alla nascita e avviato all'osservazione specialistica per l'inquadramento e l'eventuale correzione.

Per il pene scomparso acquisito il primo e più importante fattore patogenetico è, a qualsiasi età, l'obesità, in sensibile aumento anche nell'età pediatrica. Nell'adulto l'accumulo di adipe è solitamente distrettuale nella regione pubica e la difficoltà di praticare un'adeguata igiene può essere causa di balanopostiti recidivanti con frequente comparsa di fimosi.

L'indicazione alla circoncisione nell'obeso dovrebbe essere attentamente valutata ed eventualmente evitata per il rischio della totale scomparsa del pene di cui prima dell'intervento emergeva dal pannicolo adiposo solo il cappuccio prepuziale vuoto. La fibrosi cicatriziale che segue la circoncisione può determinare la condizione di un pene intrappolato cicatrizialmente nell'area pubica (trapped penis) di difficile soluzione chirurgica. Anche nella forma congenita può associarsi l'obesità con un corto circuito psicologico che si avvia con il confronto con i coetanei e peggiora per i loro commenti. La conseguente ansia porta a rifugiarsi nel cibo e la bulimia ingravescente non può che peggiorare l'obesità. Ne deriva un severo problema psicosessuale (Fig. 2). Come cita Horton "many boys are teased by their peers for having a ridiculous phallus" (4).

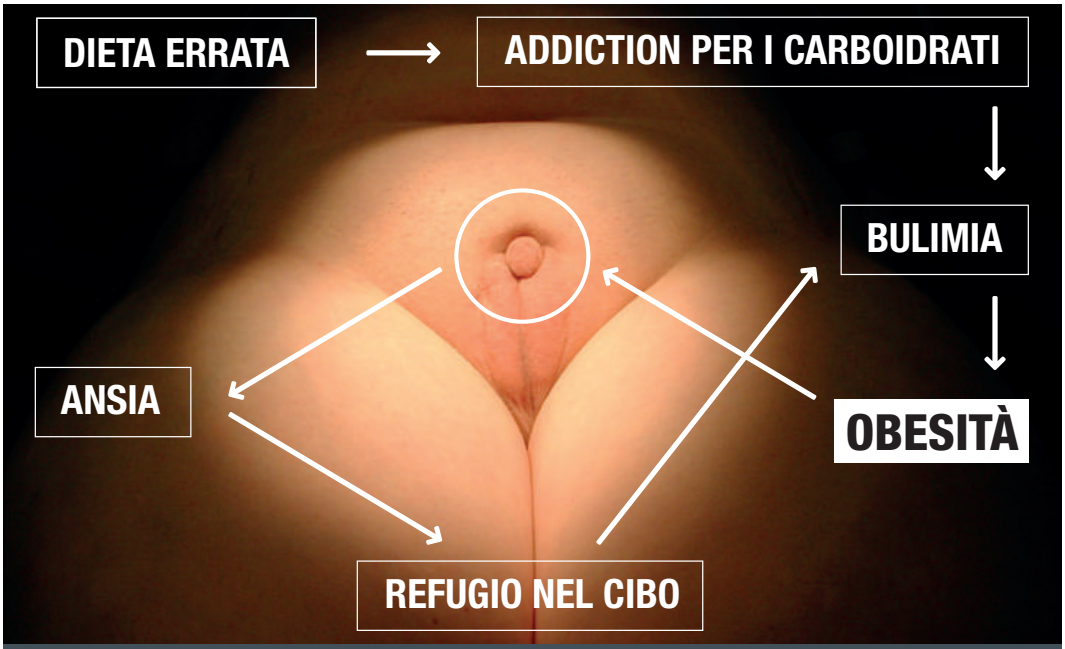


FIG. 2

Le difficoltà di avviare il controllo del peso nell'età evolutiva sono note, così come le conseguenze di un intervento chirurgico in questa condizione e quindi il pene nascosto nell'obeso resta un problema di difficile soluzione. Nell'attuale società il pene nascosto dell'adulto è più spesso un problema sociale piuttosto che clinico.

L'obesità, in particolare quella pubica di più difficile controllo, è il fattore responsabile del pene nascosto dell'adulto.

La pregressa correzione di ipospadia ed epispadia, la circoncisione, il linfedema e le infezioni recidivanti nel paziente diabetico sono altri importanti fattori patogenetici.

La correzione, al di fuori della presenza di un reale anomalia, è frequentemente motivata dal desiderio di un miglioramento estetico per affrontare con maggior sicurezza nuove relazioni in considerazione della desiderata longevità sessuale. Pertanto il cosiddetto pene nascosto dell'adulto deve essere inquadrato nell'ambito dell'intricata relazione tra aspetti biologici, sociali e multiculturali.

Per comprendere quanto possa essere complesso il problema, e per analogia diagnostico-terapeutica, possiamo citare la Sindrome di Koro.

Conosciuta anche come "shrinking penis", o "genital retraction syndrome" la Sindrome di Koro è un disordine mentale, raro nell'emisfero occidentale ma ben noto nel sud-est asiatico. È caratterizzata da improvvisa e severa ansia per il timore che i genitali possano ridursi fino a scomparire (5). Gli episodi di ansia tendono a recidivare. Il termine Koro si incontra per la prima volta nel "Dictionary of Buginese Language" di BF Matthes (1874). Il nome deriva dal fiume che circonda una valle del nord-ovest delle Sulawesi e che dette il nome all'omonima tribù locale. Più suggestiva è l'ipotesi che possa essere un termine Malay che significa "head of turtle". Casi sporadici sono stati descritti nelle Americhe, in Francia e nel Regno Unito, paesi che hanno avuto un'importante immigrazione orientale. L'Europa ha tardato a divenire obiettivo d'immigrazione ma dovrà in futuro far fronte, anche sul versante sanitario, a una società multirazziale e multiculturale con i relativi problemi clinici. Esiste anche la variante femminile nella quale insorge il timore che i capezzoli possano retrarsi fino a scomparire. Distinguere la vera sindrome di Koro dalla dismorfofobia è importante per la diagnosi e la terapia.

Il paziente dismorfofobico percepisce un'anomalia dei suoi genitali, obiettivamente presente, ingigantendola, mentre nel Koro il timore è che genitali, considerati normali dallo stesso paziente, possano scomparire. Non è neppure assimilabile agli attacchi di panico in quanto gli episodi di ansia possono durare anche diversi giorni. Nella forma completa l'idea della progressiva riduzione volumetrica dei genitali si accompagna al timore della loro dissoluzione, alla paura della morte imminente, all'atrofia degli organi interni, alla trasformazione di genere, alla sterilità, ai disturbi minzionali mentre, stranamente, può non interferire nell'attività sessuale. Nei paesi dove la sindrome è più frequente, non è raro che il paziente pensi di essere vittima di una stregoneria come è avvenuto nel tardo Medio Evo in Europa quando si pensava che

fosse il diavolo a impadronirsi dei genitali. Allora si ricorreva alla magia come oggi in Oriente si ricorre alla magia e alla medicina naturale. Le teorie patogenetiche sono interessanti. Oltre al conflitto psicosessuale, all'individuale personalità (dipendente) con ridotto livello culturale, si è ipotizzata la responsabilità dei neuroni "specchio" (6). Questi neuroni, identificati nei primati, avrebbero un ruolo fondamentale nell'apprendimento per il rapporto "osservazione - imitazione". Questa funzione neuronale dovrebbe essere però regolata da un meccanismo inibitorio affinché l'imitazione non diventi un processo avulso dalla possibilità di autocritica e di freno. L'alterazione del meccanismo inibitorio può essere alterato in alcuni individui e determinare un quadro di isteria (Ang). Da un punto di vista pratico il problema è da inquadrare nell'ambito dei disordini psicopatologici che richiedono una specialistica assistenza psicosessuale con la difficoltà, riferita dalla letteratura, di dover adattare al singolo caso un approccio psicoterapeutico mirato.

Nel caso più frequente del pene realmente scomparso per una congenita anomalia o acquisito per un errore o una complicanza chirurgica o, infine, per l'obesità si deve comunque dare una risposta alla richiesta di una soluzione che può essere chirurgica, di attesa, dietetica e/o di assistenza psicologica. L'età per la correzione del pene nascosto congenito è ancora oggetto di discussione. Siamo d'accordo con gli autori che ritengono opportuna la correzione nella prima infanzia, come consigliato per le altre malformazioni dei genitali. Questa scelta investe aspetti anatomici e psicologici: il paziente non avrà memoria del vissuto e della sua alterata anatomia, i genitori saranno sollevati per la normalizzazione dei genitali del figlio e, infine, la letteratura riferisce minore incidenza di complicazioni chirurgiche rispetto alle età successive quando l'eccesso di adipe pubico potrà associarsi all'anomalia congenita. Anche la derivazione urinaria sarà semplificata perché risolta con uno stent uretrale di silicone che consente il gocciolamento nel pannolino.

Nella correzione del pene nascosto congenito cruciale è la ricostruzione degli angoli pubo-penieno e peno scrotale con suture applicate ventralmente, con rispetto del canale uretrale, e dorsalmente preservando l'integrità del fascio vascolo-nervoso (7).

Nel pene nascosto acquisito (trapped penis), solitamente la conseguenza di una circoncisione con eccessivo sacrificio cutaneo o di una circoncisione erroneamente praticata in un pene nascosto congenito, la maggiore difficoltà chirurgica è la ricostruzione del cilindro cutaneo, solitamente breve e talora totalmente assente. In questo caso si può ricorrere a innesti liberi di cute o a una tecnica in due tempi immergendo l'asta sotto la cute scrotale e ricostruendo con questa il cilindro cutaneo dopo 6 mesi (8). Una condizione che può determinare un quadro di trapped penis è la fimosi da lichen scleroso-atrofico (balanite xerotica obliterante). Ignorando la patologia autoimmunitaria di base la recidiva della fimosi sarà seguita da ulteriori interventi con il risultato di un pene totalmente intrappo-

lato nell'area pubica. L'associazione della lipectomia o della liposuzione pubica alla estrinsecazione dell'asta è pratica frequente nell'adulto mentre è raramente indicata nel pene nascosto congenito se la correzione è avviata nella prima infanzia quando l'obesità è meno frequente rispetto all'età successiva.

Per cause ancora non chiarite (inquinanti ambientali, estrogeni e fitoestrogeni alimentari, terapia ormonale con progesterone nella gravidanza da fertilizzazione assistita o per minaccia d'aborto) è aumentata l'osservazione di abnorme adipe pubico in neonati di peso normale.

Data la presenza di recettori per gli estrogeni nel grasso pubico è ipotizzabile che la lipectomia pubica possa anche essere considerata una prevenzione di possibili squilibri ormonali. Nel megaprepuzio la cute disponibile per la ricostruzione del cilindro penieno è sempre sufficiente per adeguata copertura. Anche in questo caso è opportuno conservare un'adeguata superfice di prepuzio interno.

In conclusione il pene nascosto o scomparso, nella sua forma congenita o acquisita, è meno raro di quanto supposto fino a pochi anni fa. Difficile definire la sua reale incidenza, che sembra essere in aumento, come è accertato per altre anomalie genitali, quali l'ipospadia e il testicolo non disceso, l'infertilità e il cancro del testicolo, quadri che rientrano nella discussa sindrome della disgenesia testicolare descritta da Skakkebaek (9). In ogni caso il problema non deve essere sottovalutato ma affrontato nel momento più idoneo, tenendo presente l'ampio spettro di possibili soluzioni chirurgiche e non chirurgiche, per ovviare alle inevitabili conseguenze fisiche e psichiche che sono il corollario di ogni severa anomalia genitale. ■

Bibliografia

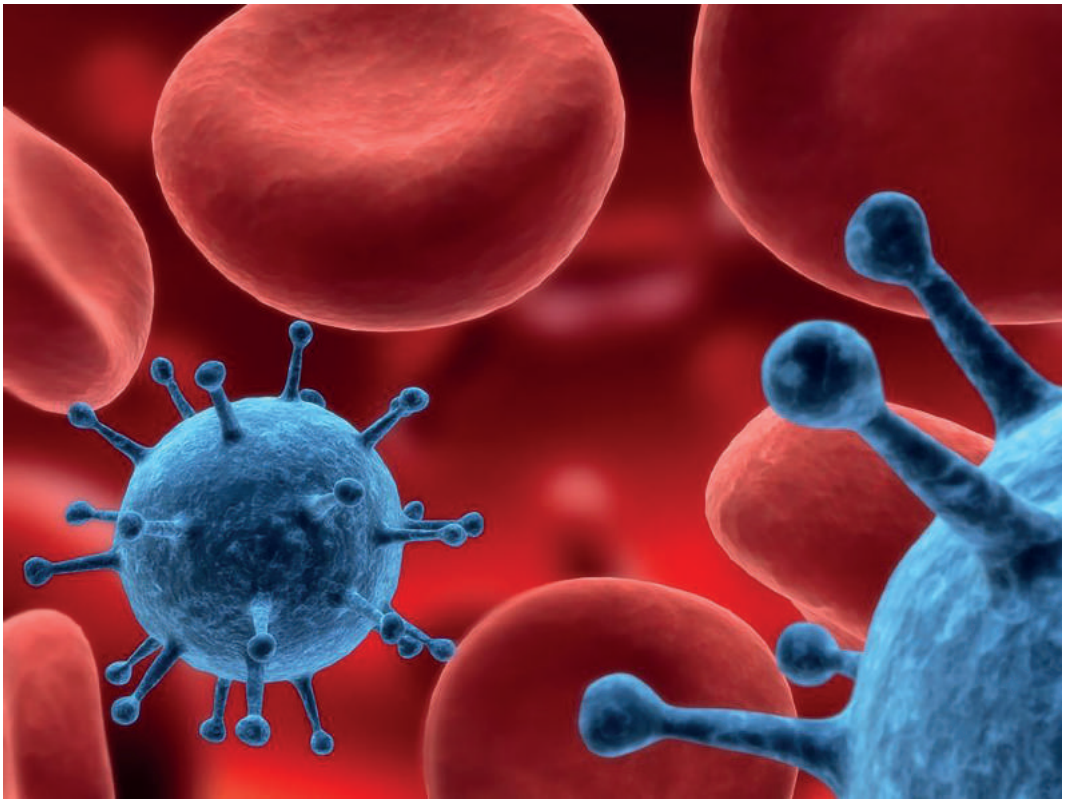
1. 1- Keyes EL. Phimosis, paraphimosis, tumors of the penis. Appleton & Co (1919), New York, US
2. 2- Maizels M, Zaonts M, and Donovan J. Surgical correctiom of the buried penis: description of a classification system and a technique to correct the disorder. J Urol (1986) 136:268-271
3. 3- Ferro F, Spagnoli A, Spiridakis J, Atzori P, Martini L, Borsellino A. Surgical approach to the congenital megaprepuce. J Plastic Reconstr & Aestetic Surg (2006) 59:1453-7
4. 4- Horton CE, Vorstman B, Teasly D, Winslow B. Hidden penis release: adunctive suprapubic lipectomy. Annals of Plastic Surg (1987) 19:131-4
5. 5- Mattelaer J, Johan J, Jilek W. Koro, the psychological disappearance of the penis. J of Sexual Med (2007) 4:1509-1515
6. 6- Lee YT and Tsai S-J. The mirror neuron system may play a role in the pathogenesis of mass hysteria. Medical Hypotesis (2010) p 244
7. 7- Borsellino A, Spagnoli A, Vallasciani S, Martini L and Ferro F. Surgical approach to concealed penis: technial refinemets and outcome. Urolgy (2007) 69:1195-8
8. 8- Ferro F, Spagnoli A, Villa M, Papendieck CM. A salvage solution for recurrent lymphangioma of the prepuce. Br J of Plast Surg (2005) 50:97-9
9. 9- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Testicular dysgenesis syndrome. An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod (2001) 59:972-8

Dott. Fabio Ferro, medico chirurgo, specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica. 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

IL FUTURO NELL'IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI

Giuseppe Luzi



Un sistema, nel suo significato più ampio, è formato da un insieme di elementi o sottosistemi correlati tra loro e in rapporto con l'ambiente esterno. Tra ambiente e sistema esistono reciproche relazioni che definiscono l'assetto funzionale dell'insieme.

Ne deriva che un sistema è assimilabile a una struttura o ad una unità funzionale nella quale le componenti singole, tra loro interconnesse, costruiscono la finalità e in qualche modo il vero obiettivo del sistema così costituito.

"Living matter, while not eluding the 'laws of physics' ... is likely to involve 'other laws,' [which] will form just as integral a part of [its] science." : così ha scritto Erwin Schrödinger, in What is Life?, nel 1944.

I sistemi viventi hanno caratteristiche peculiari:

- sono adattativi ("imparano" costantemente);
- hanno proprietà di auto-organizzazione (self-organizing);
- possono dar luogo a modificazioni reciproche per migliorare l'assetto funzionale (reciprocal modification);
- sono fortemente interconnessi;
- sono dotati di proprietà autoregolanti (self regulating).

Ha scritto uno dei maestri della Fisiologia, Claude Bernard, nel 1865 : *"If we break up a living organism by isolating its different parts, it is only for the sake of ease in analysis and by no means in order to conceive them separately. Indeed when we wish to ascribe to a physiological quality its value and true significance, we must always refer it to this whole and draw our final conclusions only in relation to its effects on the whole."*

Noi sappiamo che il nostro organismo può andare incontro alla crescita neoplastica e sappiamo che esiste una relazione complessa tra assetto genetico individuale, ambiente nel quale si vive e stile di vita. Quindi, per definizione, la crescita neoplastica ha un andamento di sistema, di un sistema "complesso". I sistemi complessi hanno, in particolare, la caratteristica di non poter essere compresi nella loro unicità partendo dal comportamento espresso dai singoli elementi che li compongono.

Questo perché la chiave di lettura è nascosta nell'interazione tra i singoli elementi che definiscono il comportamento globale. La proprietà che ne scaturisce è definita "comportamento emergente" nel senso che a partire dalle interazioni tra i singoli componenti del sistema emerge un "comportamento globale" non prevedibile a priori, almeno in prima approssimazione, dallo studio delle singole parti.

In un organismo sano la crescita tumorale si manifesta con nuove caratteristiche cellulari: una singola cellula (ma talvolta più di una) esprime la capacità di proliferare secondo modalità anomale rispetto ai tessuti sani. Gradualmente, ma talora anche con una certa rapida progressione, si viene a costituire una massa di tessuto la cui espansione volumetrica e delle componenti cellulari è disordinata e piuttosto elevata. I tumori sono distinti in benigni (localizzati e di solito circondati da una capsula o membrana che li distacca dai tessuti sani) e maligni. Il termine usato per definire i tumori maligni è cancro.

In questo caso le cellule neoplastiche assumono un carattere invasivo rispetto ai tessuti circostanti, si infiltrano tra le cellule sane e "viaggiando" nel sangue o nei liquidi linfatici si dislocano a distanza (metastasi). Un andamento un pò diverso, ma concettualmente equivalente, hanno poi le neoplasie maligne del sangue (linfomi, leucemie).

LA CELLULA CANCEROSA

Il cancro (dal greco kàrkinos = granchio) include un insieme eterogeneo di malattie,

ma tutte le cellule cancerose sono caratterizzate dalla perdita di controllo della crescita (proliferazione eccessiva) e dall'acquisizione della capacità di invadere altri organi o tessuti. Come ogni cellula anche quelle in evoluzione cancerosa debbono fare i conti con l'ambiente nel quale si trovano ed è proprio rispetto all'ambiente che sono acquisite proprietà che possono portare a morte l'organismo intero.

Semplificando si può dire che una cellula maligna acquisisce indipendenza da segnali di crescita esterni, può evitare l'apoptosi, non risponde a segnali antiproliferativi esterni, produce un microambiente che stimola l'angiogenesi *in situ* e la vascolarizzazione assumendo una capacità di replicazione indefinita fino ad invadere i tessuti. Alcune mutazioni critiche aumentano la proliferazione cellulare e conferiscono al sistema un vantaggio selettivo nella cellula in cui la mutazione si è verificata.

La cellula cancerosa ha origine, in linea generale, da un accumulo di mutazioni. Si instaura quindi un'alterazione dei geni che controllano la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule, la loro reciproca adesione e la loro mobilità. Per comprendere i momenti essenziali della crescita neoplastica dobbiamo considerare i proto-oncogeni e gli oncogeni. Gli oncogeni sono geni che possono potenzialmente indurre trasformazione neoplastica nelle cellule che li contengono o nelle cellule dove l'oncogene viene introdotto. Usualmente gli oncogeni hanno un ruolo critico nello sviluppo tumorale e aumentano le possibilità che lo sviluppo (proliferazione e differenziamento) di una cellula evolva in senso tumorale. Piccoli RNA di 21-25 nucleotidi, detti miRNA, possono controllare questi geni attraverso un sistema di downregulation. Un proto-oncogene è un gene normale che si trasforma in oncogene a causa di mutazioni o di un aumento dell'espressione. I proto-oncogeni codificano proteine che regolano il ciclo cellulare e il differenziamento. Un proto-oncogene può diventare un oncogene "attivo" anche con minime modificazioni delle sue proprietà originali. I parametri che caratterizzano una cellula neoplastica riguardano la capacità di proliferazione autonoma e illimitata con perdita dei meccanismi che di solito controllano la moltiplicazione.

Il risultato è un accrescimento irreversibile. È noto che cellule neoplastiche poco differenziate tendono ad avere una crescita rapida ed esprimono una selezione per nuove varianti cellulari non controllabili. Dobbiamo pertanto considerare un tumore come una struttura biologica in continua evoluzione. I caratteri della neoplasia maligna (cancro) riguardano da un lato la scarsa differenziazione (in alcuni casi il grado di differenziazione è addirittura non riconoscibile a un esame in microscopia) e il rischio della diffusione metastatica (invasività).

Le metastasi possono essere considerate una sorta di autotrapianto di cellule che, staccatesi dalla massa tumorale di origine, si dislocano in più sedi anatomiche e danno origine in questi nuovi distretti a nuove formazioni. Il destino evolutivo di una cellula è determinato da una complessa rete di interazioni e tra queste un ruolo critico è svolto dal sistema immunitario.

LA RISPOSTA IMMUNITARIA PER IL CONTROLLO DELLA CRESCITA NEOPLASTICA

Il sistema immunitario reagisce contro i microrganismi che invadono il corpo umano e la sua risposta contro i patogeni presenta le caratteristiche evolutive necessarie a distinguere tra componenti dell'organismo e strutture estranee allo stesso.

Sin dall'acquisizione delle conoscenze di base sulla risposta immunitaria e, in particolare, nel corso degli esperimenti sulla tolleranza agli antigeni self e sull'espletarsi della risposta nei confronti del non-self, è stato affrontato il problema della reazione immunitaria verso la crescita tumorale. Le domande essenziali sono riconducibili a un quesito fondamentale: il sistema immunitario può riconoscere una cellula cancerosa ed eliminarla? E se la "riconosce" ma non agisce contro di essa, quali elementi critici entrano in gioco per fare da scudo alla cellula neoplastica che riesce così a difendersi dall'assalto del sistema immunitario?

Siamo entrati nel capitolo della sorveglianza immunologica della crescita neoplastica, capitolo che nel corso degli ultimi dieci anni ha in parte rivoluzionato l'approccio alla terapia dei tumori.

Poniamoci ora alcune delle domande che hanno dato lo spunto a numerosi studi sull'argomento:

- quali sono le caratteristiche degli antigeni espressi in corso di crescita neoplastica?
- come agisce la risposta immunitaria nel riconoscere le cellule cancerose?
- la risposta immunitaria antitumorale è veramente efficace, e può essere "modulata" in senso favorevole all'organismo?
- Come fa la cellula neoplastica a sfuggire *(escape)* al controllo del sistema immunitario, con quali modalità?

La risposta immunitaria contro la cellula neoplastica si attua secondo le funzioni base del sistema. La cellula cancerosa può esprimere un antigene "nuovo", specifico, in grado di stimolare le cellule immunocompetenti che attivandosi aggrediscono la struttura molecolare espressa dal tumore.

È stato dimostrato che la risposta immunitaria anti-tumorale è presente, sia nella sua forma cellulo-mediata sia con meccanismi umorali. Tuttavia il meccanismo più efficace è rappresentato dall'azione killing mediata da linfociti T citotossici CD8+ (CTL).

Gli antigeni associati alla crescita neoplastica possono avere diversa natura: forme di proteine mutate, nuovi o alterati prodotti degli oncogeni, proteine self ma espresse in forma aberrante, vari prodotti derivati da virus oncogeni.

Oltre ai linfociti CTL sono coinvolte nella risposta anti-tumorale le cellule NK (natural killer). Queste cellule, a differenza dei linfociti T, possono eliminare le cellule tumorali senza una precedente sensibilizzazione.

Il fulcro del riconoscimento del bersaglio sta nella loro capacità di identificare sulla cellula cancerosa le modificazioni a carico del sistema MHC di classe I. Entrano nel meccanismo antitumorale anche i macrofagi (è stata dimostrata la loro capacità di uccidere le cellule tumorali in vitro, ma il

dato è stato successivamente ridimensionato alla luce di nuovi elementi che vedremo appresso) e gli anticorpi (con sistemi complemento mediati o grazie alla citotossicità mediata anticorpo-dipendente). Tuttavia la risposta anticorpale, se pur dimostrata in vitro, sembra assai poco efficace in vivo e soprattutto è, in alcuni casi, addirittura non vantaggiosa. Un modello naturale o acquisito per studiare l'immunosorveglianza verso la crescita neoplastica lo fornisce lo stato di immunodeficienza. I dati della letteratura dimostrano che in corso di una soppressione grave e duratura della risposta immunitaria si verifica un incremento dei tumori spontanei e di quelli indotti da cancerogeni chimici o virali. In corso di una immunodepressione parziale o comunque transitoria sembrano selezionarsi alcuni tipi di tumore (per esempio sarcomi, ma anche leucemie o tumori virus correlati). L'attenzione si deve porre sul significato che assumono gli antigeni tumorali: in generale i tumori che si sviluppano in soggetti immunodepressi sono immunogenici forti, mentre le cellule neoplastiche che insorgono in soggetti con buona risposta immunitaria tendono a manifestare una scarsa immunogenicità. D'altro canto è ben noto che i tumori indotti da cancerogeni "forti" (chimici, fisici e virali) sono più immunogenici rispetto a quelli che crescono spontaneamente nell'organismo. Quindi un ostacolo intrinseco alla crescita neoplastica spontanea è la scarsa immunogenicità dei tumori spontanei.

Immunoediting. È un buon approccio teorico che consente di spiegare il rapporto tra risposta immunitaria a cambiamenti espressi dagli antigeni tumorali (immunogenicità) e la conseguente espressione di varianti cellulari che diventano resistenti al controllo immunitario. Si considera una prima fase durante la quale è corretto parlare di immunosorveglianza efficace: in buona sostanza immunità innata e adattativa controllano le cellule tumorali *(elimination phase)*.

Il successo di questo primo tempo è parziale perché le cellule neoplastiche meno immunogeniche sfuggono al controllo. Si manifesta allora uno stato di equilibrio, che può durare a lungo *(equilibrium phase)*.

Le cellule sfuggite al controllo dell'immunosorveglianza si selezionano, letteralmente in senso darwiniano, e acquisiscono mutazioni che le rendono ancora più forti verso la reazione immunitaria. La loro stabilizzazione realizza il terzo tempo *(escape phase):* le varianti cellulari emerse ormai eludono la difesa immunitaria e acquisiscono un' ulteriore resistenza al tentativo di riconoscimento efficace della risposta immunitaria.

Escape. Quando una cellula (o una popolazione di cellule) a carattere neoplastico riesce a prevalere sulla risposta immunitaria esistono varie modalità con le quali, nell'interazione ospite-tumore, viene bloccato o evaso il sistema di sorveglianza. Un aspetto riguarda la crescita selettiva di varianti tumorali che non esprimono antigeni o che espongono antigeni a bassa antigenicità; un altro aspetto concerne l'espressione alterata delle molecole MHC; possono inoltre venir meno segnali di co-stimolazione, e uno stato immunosoppressivo (geneticamente determinato o acquisito) può favorire il terreno

di sviluppo neoplastico.

La stessa risposta immunitaria umorale può bloccare alcuni antigeni della cellula neoplastica e quindi "accecare" il riconoscimento selettivo necessario all'azione citotossica dei linfociti CTL. Sono stati anche dimostrati fenomeni di apoptosi di cellule T citotossiche, che vengono quindi eliminate e la produzione, da parte della stessa cellula tumorale, di alcune citochine immunosoppressive. Altri meccanismi attraverso i quali le cellule neoplastiche sfuggono alla risposta immunitaria sono stati identificati. Per esempio le cellule tumorali non esprimono una molecola di costimolazione come la B7.

In buona sostanza questo significa che le cellule neoplastiche non hanno sulla loro membrana una molecola che serve per processare l'antigene e presentarlo ai linfociti T in modo efficiente. Ne deriva che in assenza di costimolazione (mancanza di uno stimolo di rinforzo) la cellula T va incontro ad anergia e non può svolgere la sua azione anti-tumorale. Sono poi note varie citochine in grado di inibire la risposta immunitaria.

E ancora, durante la crescita neoplastica, si possono sviluppare varianti cellulari che non esprimono l'antigene che può essere bersaglio della risposta immunitaria.

D'altro canto un'altra ragione per comprendere il fallimento dell'immunosorveglianza può risiedere nella stessa modalità di crescita del tumore: nei primi stadi di sviluppo la quantità di antigene tumorale "riconoscibile" può essere troppo esigua per dare origine alla risposta immunitaria e così, se le cellule crescono velocemente, il sistema immunitario non riesce a funzionare. E inoltre lo stesso tumore può elaborare, come noto, sostanze immunosoppressive che aumentano la difesa del cancro contro l'aggressione immunitaria.

Comunque, nonostante la sorveglianza immunologica sembri avere successo solo verso cellule tumorali dotate di forte potere immunogeno, molti progressi sono stati compiuti osservando le caratteristiche di alcune proteine mutate e grazie ai progressi delle biotecnologie.

IL PENSIERO IMMUNOLOGICO, LE NUOVE BIOTECNOLOGIE, L'IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI

Nella definizione di malattia infettiva (causata da agenti patogeni che entrano in contatto con un individuo per dar luogo ad una complessa interazione tra il sistema immunitario e l'organismo estraneo) il quadro emergente, clinico e biologico, non va mai unicamente riportato all'agente causale ma deve essere inteso nel rapporto tra sistema immunitario e sua risposta al patogeno ag-

gressore.

Se adottiamo lo stesso concetto definitorio, possiamo intendere meglio il rapporto tra malattia neoplastica e risposta immunitaria. Il quadro "emergente" non è quindi solo il "tumore" ma il tumore e la "risposta" immunitaria che l'organismo è in grado di costruire verso la cellula cancerosa.

Dalla fine del XIX secolo la ricerca medica ha tentato di controllare la crescita dei tumori maligni e di poter giungere, quando possibile, alla guarigione. I tre cardini della terapia oncologica sono dati dalla chirurgia, dalla radioterapia e dall'impiego di farmaci chemioterapici. A seconda dell'evoluzione del tumore, della tipologia, della localizzazione il successo è dipeso da alcuni parametri base: 1) diagnosi precoce (prima che si diffondano le metastasi); 2) volume del tumore solido (per esempio la sua localizzazione in un organo come il polmone, il rene, il colon); 3) il grado di aggressività. È ben noto come molti successi siano stati ottenuti in alcune neoplasie del sangue, per esempio il linfoma di Hodgkin, e come un approccio integrato sia divenuto una modalità comune della terapia antineoplastica. In alcuni tumori (per es. la mammella) possono avere un ruolo importante gli ormoni, e così via. Ricordiamo bene, con grande riconoscenza, l'insegnamento dell'oncologo Umberto Veronesi che in ambito chirurgico ha consentito di equilibrare il successo terapeutico con la conservazione della mammella grazie a tecniche alcuni anni fa realmente rivoluzionarie. Quindi chirurgia, radioterapia e chemioterapia. Possiamo oggi aggiungere la quarta colonna: l'immunoterapia? La risposta è affermativa, e dimostra come tanti anni di impegno comincino a dare i loro frutti. Paul Ehrlich, uno dei padri dell'Immunologia, oltre un secolo fa aveva già intuito come la risposta immunitaria potesse svolgere un ruolo contro il cancro. Ma era troppo presto per avere dimostrazioni valide. Bisogna arrivare alla metà del XX secolo per ottenere conferma che esistono risposte specifiche del sistema immunitario contro i tumori.

Sembrava una strada buona ma poi per almeno un ventennio le ricerche non hanno fornito grandi risultati. Mentre la disciplina di base, l'Immunologia, continuava a fiorire e venivano conferiti diversi premi Nobel, le ricadute favorevoli per trattare i tumori non arrivavano. In realtà la risposta alla crescita neoplastica è uno degli argomenti concettualmente più complessi, non essendoci un modello unico di riferimento, almeno in prima approssimazione, generalizzabile.

Un aspetto interessante, originalmente preso in esame da un gigante della ricerca, Rudolf Wirchow, ha riguardato il ruolo dell'infiammazione nel rapporto con lo sviluppo del cancro. L'infiammazione nelle forme di cancro faceva pensare che il processo avesse in qualche modo un ruolo favorevole al contenimento del tumore e che, in particolare una cellula, il macrofago avesse un ruolo "difensivo" nei confronti dello sviluppo del tumore. Ma le cose non sembrano stare proprio così. Un immunologo italiano conosciuto internazionalmente per l'alto livello delle sue ricerche, Alberto Mantovani, direttore scientifico dell'IRCCS - Clinico Humanitas (Milano), ha dimostrato come i macrofagi presenti nella massa tumorale

svolgano un ruolo favorevole al tumore. Giornalisticamente sono stati definiti macrofagi "corrotti", corrotti perché ricevono dal tumore segnali che favoriscono la proliferazione di cellule tumorali.

Varie sono le modalità con le quali i macrofagi agiscono "contro", ma la sostanza è una maggiore instabilità genetica delle cellule cancerose. In circa venti anni, a partire dall'inizio del XXI secolo, sono stati definiti alcuni punti che hanno rilanciato l'idea di trattare i tumori con l' immunoterapia.
Sappiamo che i parametri della risposta immunitaria sono:

a) immunità innata;
b) immunità adattativa;
c) presentazione dell'antigene;
d) modulazione della risposta immunitaria per mezzo di citochine;
e) ruolo dei segnali che si scambiano le cellule (o per contatto diretto o per mezzo dei vari mediatori chimici che vengono via via liberati).

In questo ambito hanno assunto una funzione fondamentale gli anticorpi monoclonali, molecole che hanno modificato sia l'approccio diagnostico sia l'evoluzione della terapia. Quindi il "pensiero" immunologico è ora supportato dall'evoluzione "biotecnologica" e si può lavorare su un terreno concreto.

Per realizzare in concreto un'azione immunoterapica anti-tumorale un ruolo critico hanno assunto i così detti check-point. Vediamo di cosa si tratta. Gli *immune checkpoints* sono molecole del sistema immunitario che possono dare origine a segnali di attivazione *(costimulatory signals)* o di immunosoppressione. Sono queste, a partire da pochi anni, le molecole che vengono considerate come bersagli utilizzabili per un'immunoterapia del cancro. In sintesi possiamo dire che le molecole checkpoints sono strumenti di autoregolazione. Si trovano in passaggi critici della risposta cellulare per cui, utilizzando opportuni anticorpi monoclonali, è stato possibile avere risultati favorevoli.

La molecola nota come CTLA4 è stata il primo checkpoint noto. CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), è espresso sui linfociti T CD4+ e CD8+ recentemente attivati. A seguito del legame con uno dei suoi ligandi, B7-1 oppure B7-2 espressi su APC professionali, induce nel linfocita un segnale di tipo inibitorio. Se si blocca, grazie ad un anticorpo monoclonale, il CTLA4, si elimina un ostacolo all'attivazione dei linfociti T e si ottiene un migliore effetto antitumorale. Questo modo di pensare al ruolo di altri checkpoints (PD1, LAG1, GITR, etc,) ha già consentito buoni successi (per esempio aumentando la sopravvivenza in corso di melanoma).

Ma un altro sogno è quello dei vaccini: si può costruire un vaccino che immunizzi contro i tumori? La risposta è un pò diversa da quanto noto, per esempio, se pensiamo ad un vaccino anti-virus o anti-tossina. Però lo strumento tecnologico esiste. Nel nostro organismo i linfociti T, prima di attivarsi, devono "vedere" la molecola bersaglio.
Ora immaginiamo un tumore in crescita che abbia una proteina sulla sua superficie diversa da quella delle altre cellule "normali". Le cellule dendritiche (o APC, Antigen Presenting Cells) sono sorveglianti che hanno

il compito di catturare gli antigeni presenti sulla cellula tumorale. Informano i linfociti T che provvedono, grazie a questo segnale, ad attaccare tutte le cellule che possiedono sulla loro superficie la proteina alterata (quindi combattono selettivamente il tumore).

Una linea di studio è quella di combinare l'antigene tumorale con APC del soggetto malato e quindi dar luogo ad una immunizzazione anticancro ben specifica.

Un altro approccio ancora reso possibile dalle biotecnologia è l'impiego di alcuni tipi di linfociti T che vengono dotati di particolari recettori antigene-specifici chimerici ("chimeric antigen receptors"): le cellule CAR-T. In sostanza è possibile, grazie all'ingegneria genetica, costruire un recettore di superficie sui linfociti in grado di riconoscere una cellula cancerosa e, nei così detti tumori liquidi (leucemia, mieloma), distruggere le forme neoplastiche

Conclusioni

Sebbene molta strada sia stata percorsa nella comprensione della crescita neoplastica e molti successi, anche grazie alla prevenzione, abbiano consentito sia la guarigione sia un allungamento della vita, i dati finora acquisiti sui nuovi trattamenti anti-tumorali con l'immunoterapia non sono favorevoli solo per l'incremento del tasso di risposta o di sopravvivenza a breve termine (dato comunque rilevante in neoplasie come il melanoma o il carcinoma a cellule squamose del polmone), ma colpiscono soprattutto per la possibilità di una sopravvivenza prolungata (per esempio indicativi i successi nel melanoma metastatico con l'uso di molecole anti CTLA4).

In buona sostanza prima dell'immunoterapia un trattamento oncologico prevedeva una risposta con un definito margine di tempo, con la prevedibile necessità di nuove terapie in caso di recidive. Il nuovo "modello" di trattamento consente di sperare in un'attesa di vita molto più lunga e, con buona approssimazione, consente di mantenere un'accettabile qualità di vita. Siamo all'inizio, ma si è partiti con una vera accelerazione e se si considerano le possibili immunoterapie di combinazione, l'orizzonte sarà sicuramente più ampio e forse non ci vorrà molto tempo. ■

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

CHI VIVE A ROMA (MA NON SOLO) LO SA BENE

A ME GIÀ SOLO A SENTÌ CHE IL LEONE E À GAZZELLA À MATTINA CORRONO ME VIÈ L'ANSIA

Aforisma romano

INVESTIRE CON INTELLIGENZA

IN QUALUNQUE MESTIERE, IN QUALUNQUE PROFESSIONE È BENE TENERE CONTO DI QUESTO: CHI LAVORA EGOISTICAMENTE NON ARRIVA A NIENTE. CHI LAVORA ALTRUISTICAMENTE SE LO RITROVA, IL LAVORO FATTO.

Eduardo De Filippo

COME UN BUON SOFTWARE

LA MORTE CON TUTTA PROBABILITÀ È LA PIÙ GRANDE INVENZIONE DELLA VITA. SPAZZA VIA IL VECCHIO PER FAR SPAZIO AL NUOVO.

Steve Jobs

UNA DIFFERENZA … SENSIBILE

GLI UOMINI VORREBBERO ESSERE SEMPRE IL PRIMO AMORE DI UNA DONNA. QUESTA È LA LORO SCIOCCA VANITÀ. LE DONNE HANNO UN ISTINTO PIÙ SOTTILE PER LE COSE: A LORO PIACE ESSERE L'ULTIMO AMORE DI UN UOMO.

Oscar Wild

SENZA DUBBIO

IL DUBBIO È UNO DEI NOMI DELL'INTELLIGENZA

Jorge Luis Borges

A piedi nudi sulla sabbia [foto di Danilo Vinci]

MALATTIE DEL PERICARDIO

Antonio Santoboni

Il pericardio è un "sacco" a doppia parete che contiene il cuore e la radice dei grossi vasi (aorta e arteria polmonare). Il sacco pericardico ha due strati, uno sieroso (anche noto come epicardio e in contatto con il miocardio) e uno fibroso parietale (tra i due foglietti c'è la cavità pericardica che contiene liquido pericardico). Il pericardio fissa il cuore al mediastino e lo protegge dalla infezioni (1-2). La pericardite è dovuta ad una infiammazione del pericardio, è relativamente frequente nella pratica clinica, e in passato veniva rappresentata quasi come se fosse la "Cenerentola" delle malattie cardiache.

Le malattie del pericardio possono presentarsi sia come un processo isolato e sia come parte di una malattia sistemica, e per questo motivo sono trattate in collaborazione, oltre che dal cardiologo, da altre figure mediche specialistiche come il medico internista, l'infettivologo, l'oncologo, il nefrologo, il cardiochirurgo, il reumatologo, lo pneumologo.

Le prime linee guida, per la diagnosi e il trattamento delle malattie del pericardio, della Società Europea di Cardiologia (ESC) sono state pubblicate nel 2004, suggerivano il ricovero ospedaliero per tutti i pazienti (3). Oggi sappiamo, con le nuove linee guida 2015, che il ricovero è necessario soltanto nei pazienti a medio o alto rischio, per una

ricerca eziologica ed una terapia mirata (4).

Le nuove linee guida ESC in inglese del settembre 2015 (4) e in lingua italiana dal dicembre 2015 (5-6) hanno come scopo principale il miglioramento della gestione clinica sia per la diagnosi che per la terapia delle malattie pericardiche e comprendono, oltre la etiologia e le sindromi pericardiche principali, importanti pagine sull'imaging integrato, come l'ecocardiografia, la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica cardiaca (7), il cateterismo cardiaco, ed un iter diagnostico da applicare nella pratica clinica, per la individuazione della etiologia e il relativo trattamento nelle varie età della vita (bambini, che possono essere colpiti dalle stesse sindromi degli adulti, ed anziani, nei quali l'indometacina non è indicata e la colchicina deve essere usata a dosi dimezzate), durante la gravidanza (idropericardio) nella quale preferire l'aspirina ed evitare gli altri FANS, l'allattamento ed inoltre le tecniche interventistiche e la cardiochirurgia.

La malattia del pericardio può essere isolata ma spesso è parte di una patologia sistemica. La classificazione delle malattie del pericardio include:

- pericarditi
- versamento pericardico
- tamponamento cardiaco
- pericardite costrittiva

Il versamento pericardico e il tamponamento cardiaco, possono presentarsi senza che vi sia un processo flogistico attivo.

MALATTIE DEL PERICARDIO: EZIOLOGIA.

Le malattie del pericardio riconoscono un'eziologia varia. Le cause delle pericarditi sono quasi un elenco telefonico, quindi deve esserci una ricerca guidata dalla valutazione clinica. La eziologia può riconoscere cause infettive e non infettive (idiopatica, autoimmune, neoplastica, iatrogena, traumatica e metabolica).

Forme infettive: virali (Coxsackie A e B, Ecovirus, Adenovirus, Herpes virus, Influenza A-B ecc) di solito le più frequenti nei Paesi industrializzati; forme batteriche, fungine, parassitarie.

Cause non infettive-autoimmuni (comuni LES, artrite reumatoide, sclerodermia, s.di Sjiogren.)

Forme immunomediate: post virale, vasculite, malattia del connettivo, malattia infiammatoria intestinale, post infartuale tardiva di Dressler (oggi più rara con l'uso diffuso della rivascolarizzazione coronarica precoce nell'infarto miocardico acuto) e quella post-pericardiotomica.

Forme neoplastiche: la più comune è il mesotelioma. Note le forme secondarie come metastasi di tumore polmonare, della mammella ed i linfomi (diagnosticabili con la TC, l'esame istologico del liquido pericardico, eventuale biopsia).

Forme metaboliche: uremia, ipotiroidismo (mixedema), altre rare (anoressia, amiloidosi).

Forme iatrogene: danno da radiazioni ionizzanti, procedure percutanee coronariche, impianto di pace-maker endocardico, procedure ablative nelle aritmie.

Forme traumatiche: traumi diretti del torace.

Forme da farmaci correlate: antracicline, procainamide, metildopa, metosergide, sulfanamide, fenilbutazone, cocaina.

Clinicamente la pericardite viene distinta in quattro aspetti:

- **acuta**;
- **incessante:** pericardite che persiste più di 4 settimane, ma meno di 3 mesi;
- **recidivante:** ricorrenza di pericardite dopo un episodio documentato ed un intervallo libero di malattia maggiore di 4-6 settimane;
- **cronica:** pericardite che persiste più di 3 mesi.

La pericardite acuta è una sindrome pericarditica infiammatoria con o senza versamento pericardico, e i criteri diagnostici, riportati dalle linee guida sono:

1) dolore toracico tipico (che si esacerba con le variazioni respiratorie, che si accentua con il decubito e migliora con la posizione seduta);
2) sfregamenti pericardici;
3) alterazioni elettrocardiografiche come il sopraslivellamento del tratto ST, o depressione del tratto PR in ECG;
4) versamento pericardico di nuova insorgenza o ingrandimento di uno precedente.

Per la diagnosi, debbono essere presenti almeno due di questi criteri. Inoltre è raccomandata la ricerca dei marker infiammatori (PCR, VES, conta leucocitaria) e di danno miocardico (CK, troponina); un esame ecocardiografico trans toracico, un RX standard del torace.

PERICARDITE ACUTA

La tubercolosi è l'eziologia più frequente nel mondo, in particolare nei paesi in via di sviluppo dove la TBC è endemica e dove spesso è associata con HIV, specialmente nell'Africa sub - Sahariana. Nei paesi sviluppati, invece, l'eziologia virale è la più frequente. Predittori di una non buona prognosi, che ci fanno riconoscere i pazienti che hanno bisogno di ricovero sono (8):

- **Maggiori:**
- febbre maggiore di 38°;
- insorgenza sub-acuta;
- grosso versamento pericardico;
- tamponamento cardiaco;
- mancata risposta al trattamento con ASA/NSAID per almeno una settimana.

- **Minori:**
- miopericardite;
- immunosoppresione;
- trauma;
- terapia anticoagulante.

Nei pazienti con almeno uno di questi predittori prognostici negativi è raccomandato il ricovero ospedaliero. Nei pazienti a basso rischio, con pericardite acuta, è raccomandato il trattamento ambulatoriale, valutando la risposta alla terapia antinfiammatoria dopo 1 settimana. La terapia farmacologica prevede:

- prima linea: ASA/SAID + Colchicina (9), restrizione fisica (aspirina o i Fans, con gastroprotezione);
- seconda linea: corticosteroidi a basso dosaggio (10).

MIOPERICARDITE E PERIMIOCARDITE

Miopericardite: sono i criteri diagnostici della pericardite con aumento della troponina, ma senza alterazioni ecocardiografiche della cinetica. In questo caso la colchicina è controindicata, c'è indicazione alla esecuzione della RM cardiaca, e poiché sono considerati pazienti a rischio intermedio, vanno ricoverati.

Perimiocardite: sono quelle forme di miocardite con interessamento del pericardio. L'utilizzo dell' ASA /NSAID è confinato alla risoluzione della sintomatologia dolorosa. È fondamentale l'esecuzione della coronarografia (con qualche eccezione per es. nei bambini), della RMN cardiaca, la restrizione fisica.

PERICARDITE RICORRENTE

Dopo un intervallo libero dai sintomi di 4-6 settimane elementi di supporto sono:

- aumento degli indici infiammatori in assenza di cause alternative (ad es.proteina C reattiva-PCR, velocità di eritrosedimentazione-VES e conta leucocitaria, procalcitonina se batterica);
- evidenza di infiammazione pericardica ad una metodica di imaging (TAC, RM cardiaca).

Le cause di pericardite ricorrente sono:

- idiopatica;
- infettiva (soprattutto virale);
- malattie autoimmuni sistemiche;
- malattie auto infiammatorie;
- trattamento inadeguato rispetto alle dosi o alla durata della terapia, o ad una sospensione rapida della stessa, o semplicemente mancata astensione dalla attività fisica;
- malattie pericardiche neoplastiche.

La terapia riconosce, come prima linea, sempre l'uso con ASA/NSAID (anche ev) + Colchicina, che deve essere prolungata per 6 mesi e non solo per 3 mesi. Come seconda linea basse dosi di corticostreoidi:

1) se controindicazione o insuccesso della terapia con aspirina o FANS;
2) aggiunta alla terapia con aspirina o FANS e colchicina;
3) malattie specifiche (ad es. collagenopatie in terapia di mantenimento con steroidi);
4) condizioni specifiche (ad es. gravidanza, insuff. renale);
5) terapia concomitanti che interferiscono con aspirina o FANS (ad es. terapia con anticoagulanti orali).

È importante non usare dosi molto alte, e poi scalare lentamente (10). Terapie emergenti utilizzabili, come terza opzione, sono

farmaci come l'Azatioprina, e nuovi come le immunoglobuline, e agenti biologici, come l'anakinra (quando escluse cause infettive o nei casi dipendenti dalla terapia corticosteroidea, o resistenti alla colchicina).

Quarta linea di intervento la pericardiectomia. La pericardite acuta e ricorrente è una malattia molto comune, dovuta a molteplici cause, e l'aspirina, i NSAID e la colchicina sono il trattamento di primo livello.

Conclusioni: il grande numero dei dati delle linee guida ESC 2015, per la diagnosi e il trattamento delle malattie del pericardio, ci permettono un approccio aggiornato sulla terapia, sulla durata e gradualità della riduzione della posologia della stessa.

Bibliografia

1. Hoit BD. Pericardial disease. In Fuster V, Walsh RA. Harrington RA editors. Hurst the heart. 13th ed. New York : McGraw-Hill;2011.pp 1917-39.
2. Ishihara T, Ferrans VJ, Jones M, Boyce SW, Kawanami O, Roberts WC. Histological and ultrastructural features of normal parietal pericardium. Am J Cardiol 1980; 46: 744-53
3. Maisch B, Seferovi PM, Risti AD, et al. Task Force on Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary;The Task Force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2004; 25: 587-610.
4. Yehuda Adler, Philippe Charron, Massimo Imazio, et al. Task Force for Diagnosis and management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Endorsed by: European association fo r Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. EUR Heart J 2015; 36:2921-64.
5. Yehuda Adler Y, Charron P, Imazio M. Linee guida ESC 2015 per la diagnosi e il trattamento delle malattie del pericardio. G Ital Cardiol 2015;16(12):702-738
6. Linee guida ESC 2015 per la diagnosi e la terapia delle malattie pericardiche : cosa dovrebbe cambiare nel nostro approccio clinico? Massimo Imazio, Antonio Brucato. G Ital Cardiol 2015;16 (12):672-674.
7. Allan Klein et al.Clinical reccomendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial desease. J.AM.Soc. Echocardiography 2013;26:965-1012.
8. Imazio M,Cecchi E,Demichelis B,et al. Indications of poor prognosis of acute pericarditis. Circulation 2007;115:2739-44-
9. Imazio M, Brucato A,Cemin R, et al. ICAP Investigators .A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. N Engl J Med 2013;369:1522-8.
10. Imazio M ,Brucato A,Cumetti D, et al. Corticosteroidis for recurrent pericarditis : high versus low doses: a non randomized observation. Circulation 2008;118:667-71.

Dott. Antonio Santoboni, medico chirurgo, specialista in Cardiologia, svolge attività di consulenza nell'ambito del Servizio di Cardiologia.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

Paola Manzi

La terapia anticoagulante orale rappresenta un trattamento di fondamentale importanza nella cura e nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e di quelle a rischio tromboembolico. Lo scopo principale della terapia anticoagulante orale è quello di ridurre il potere coagulativo del sangue in modo da proteggere i pazienti dal rischio di eventi tromboembolici ed è indicata nelle seguenti condizioni cliniche:

- fibrillazione atriale;
- trombosi venosa profonda;
- embolia polmonare;
- portatori di protesi valvolare cardiaca meccanica o biologica;
- ictus cerebrale su base embolica;
- insufficienza cardiaca;
- deficit ereditari di proteina C, proteina S, antitrombina III;
- sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

I farmaci anticoagulanti orali in commercio sono il Coumadin 5mg (warfarina sodica) ed il Sintrom da 4 mg e 1mg (acenocumarolo). Questi farmaci agiscono come antagonisti della vitamina K che è una sostanza essenziale a livello del fegato per la formazione di alcuni fattori indispensabili per la coagulazione del sangue (fattore II, VII, IX, e X).

Gli anticoagulanti orali inibiscono l'azione di questa vitamina e allungano il tempo che l'organismo impiega per formare i coaguli. C'è quindi antagonismo tra tali farmaci e la vitamina K che può essere usata come antidoto in caso di dosaggio eccessivo di anti-coagulanti orali. La vitamina K di cui disponiamo è in parte introdotta con il cibo e in parte direttamente prodotta nel nostro intestino dai germi che normalmente vi abitano.

Questo ci consente di averne sempre la quantità necessaria. Coumadin e Sintrom si assumono una volta al giorno, preferibilmente lontano dai pasti, nel pomeriggio o la sera prima di andare a letto. È comunque consigliabile prendere il farmaco sempre alla stessa ora ed è opportuno registrare con attenzione le dosi assunte per ridurre le possibilità di errore. I farmaci anticoagulanti orali non possono essere somministrati a dosi fisse come avviene invece per altri farmaci. Ogni paziente richiede una dose personalizzata di farmaco per raggiungere il livello di anticoagulazione adeguato; infatti l'effetto del farmaco è molto variabile da paziente a paziente e può variare nel tempo anche per lo stesso paziente.

Le dosi da somministrare possono essere addirittura dieci volte maggiori tra un individuo e l'altro. Per valutare l'efficacia del farmaco, garantendone contemporaneamente la sicurezza, i pazienti devono essere monitorati periodicamente sia dal punto di vista laboratoristico che clinico. Il monitoraggio consiste nell'eseguire controlli periodici della coagulazione del sangue. Il test di coagulazione utilizzato è il tempo di protrombina (PT) che abitualmente troviamo espresso

come percentuale (attività protrombinica) o come *INR (International Normalized Ratio).*

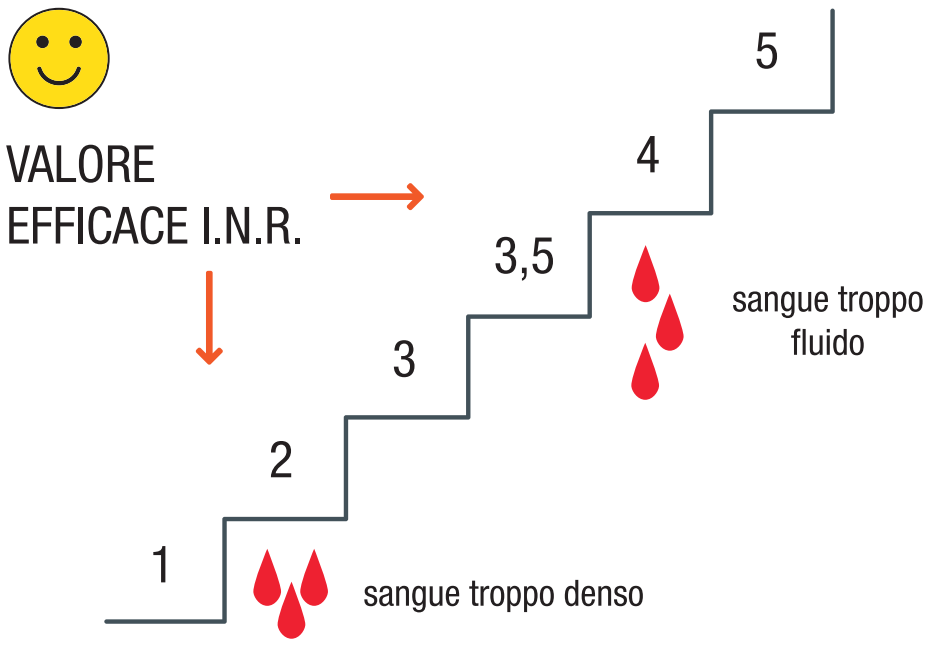
L'INR rappresenta l'indice più sicuro e corretto di cui disponiamo. È un indice standardizzato valido per tutti i laboratori del mondo che consiste nel rapporto tra il tempo di coagulazione del paziente e il tempo di coagulazione di un plasma di controllo, normalizzato secondo la sensibilità del reagente impiegato.

Il valore dell'INR dell'individuo sano che non prende anticoagulanti è 0,9-1,2. Tale valore aumenta con l'aumentare dell'intensità dell'anticoagulazione.

Abitualmente si raccomanda di mantenere il valore di INR tra 2 e 3 (cosiddetto range terapeutico) per il trattamento e la prevenzione della trombosi venosa profonda, embolia polmonare, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, ictus su base embolica e portatori di protesi valvolare biologica. Per i portatori di protesi valvolare meccanica il range terapeutico raccomandato è tra i 2,5-3,5.

L'INR deve essere monitorato con regolarità secondo le indicazioni del medico. All'inizio della terapia viene effettuato un controllo ravvicinato dell'INR (2-3 volte la settimana) al fine di poter individuare quale è la dose di farmaco necessaria per raggiungere l'intervallo (range) di coagulazione desiderato.

Dopo 2-3 mesi i controlli possono essere diradati fino ad una volta al mese se il valore dell'INR è sufficientemente costante. Se invece ai vari controlli, il valore dell'INR è al di fuori del range terapeutico, i controlli vanno effettuati ad intervalli più ravvicinati. La durata del trattamento con anticoagulanti



Edito dall'Ufficio Comunicazione su testi forniti dal DAI CARDIOVASCOLARE (dott.ssa Francesca Brun e Gerardina Lardieri - Cardiologia, in collaborazione con Dott.ssa Maddalena Miccio - Medicina d'Urgenza). Trieste

orali varia da paziente a paziente.

Va fatto per tutta la vita nei portatori di protesi valvolare cardiaca meccanica, nella fibrillazione atriale quando non è trattabile con l'ablazione e nelle trombosi venose ricorrenti. Nei pazienti con un solo episodio di trombosi venosa profonda o di embolia polmonare, il trattamento dura 6 mesi. Infine nei pazienti con protesi valvolare biologica la terapia anticoagulante verrà mantenuta solo nei primi tre mesi dopo l'intervento.

Il monitoraggio del trattamento con anticoagulanti orali si rende necessario perché, se da un lato questi farmaci prevengono la formazione di trombi, dall'altro espongono l'individuo ad un aumentato rischio di emorragie. Le emorragie possono essere di varia gravità. Si distinguono emorragie maggiori e minori. Le emorragie maggiori sono:

- neurologiche (emorragie cerebrali);
- gastrointestinali (ulcera peptica);
- renali (ematuria).

In caso di emorragie maggiori bisogna recarsi immediatamente al Pronto Soccorso.

Le emorragie minori sono:

- cutanee (ematomi);
- oftalmiche (emorragie sottocongiuntivali);
- nasali (epistassi);
- gengivali (perdita di sangue durante il lavaggio di denti);
- ematuria microscopica;
- uterine (emorragie uterine durante e/o al di fuori del ciclo).

In caso di emorragie minori bisogna consultare il medico di riferimento.

I pazienti in terapia anticoagulante orale spesso sono in trattamento anche con altre medicine. Si deve tenere presente che queste possono modificare la risposta ai farmaci anticoagulanti, a volte con un aumento, a volte con una diminuzione dell'INR.

Perciò è necessario ridurre allo stretto necessario l'uso di altri farmaci, cercando di utilizzare quelli sicuri, ad esempio:

- paracetamolo, come antipiretico;
- ibuprofene, come antidolorifico;
- amoxicillina, come antibiotico.

In caso di assoluta necessità qualunque farmaco può essere usato, avendo l'avvertenza di effettuare controlli più frequenti dell'INR. Non esiste una dieta specifica per il paziente in trattamento anticoagulante orale. L'indicazione è di seguire un regime alimentare equilibrato, mantenendo costante l'apporto di frutta e vegetali soprattutto quelli a foglia verde (spinaci, broccoli, cavoli, lattuga, ecc.) più ricchi di vitamina K.

Occorre evitare le cosiddette diete "fai da te" e mantenere le stesse abitudini alimentari anche in vacanza.

Dott.ssa Paola Manzi, medico chirurgo, specialista in Patologia Clinica, responsabile Servizio TAO.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641

LE MALATTIE RARE

Giuseppe Luzi

Numeri naturali, reali, razionali, complessi. La definizione di numero non è intuitiva. È un modo di descrivere, esprimere una quantità. Il numero permette di elencare elementi di varia natura. Indica il rapporto tra grandezze di uno stesso tipo.

Si può dire, senza complicarci più di tanto la vita, che il numero è una forma di astrazione del concetto di quantità. Ogni istante della nostra vita può associarsi, in qualche modo, a un numero. E con i numeri si può giocare in tanti modi. Talora con risultati egregi talora imbrogliando le carte. Quando si ritirano le analisi e si va dal medico per leggerle insieme molta attenzione si fa al range di variazione tra un minimo e un massimo. Se la glicemia sta dentro i limiti giusti va bene, altrimenti, se i valori sono un pò alti si pensa al diabete. Numero eguale diagnosi? Ovviamente no. Però qualche cosa che non va potrebbe esserci. Nuotiamo in un mare di numeri e dobbiamo, per questo motivo, imparare a nuotare. Non necessariamente dobbiamo essere campioni, ma trovandoci nel mezzo di un oceano è bene almeno galleggiare. Magari in attesa di qualche soccorso.

I numeri in Medicina sono un fattore critico. Crisi (dal greco κρίσις) significa decisione: nel linguaggio comune con questo termine si fa riferimento a una situazione stressante, a un cambiamento improvviso o traumatico, a una situazione di instabilità potenzialmente pericolosa. Quindi è opportuno uscire dalla crisi. I numeri contengono verità? Il loro significato esprime una corrispondenza piena e assoluta con la realtà effettiva? Ovviamente la risposta è in funzione di molti parametri, di altri numeri, di conoscenze e informazioni

variamente espresse. Si può partire da un numero per discutere un problema? La risposta è affermativa, ma spesso "critica". Un numero può derivare da un' analisi statistica, stimolare una interpretazione inattesa, favorire la nascita di un'idea per un progetto imprevedibile in un primo momento. Si tratta di avere gli strumenti per leggerlo, strumenti culturali e sufficiente cognizione di causa.

Partire da un numero "noto" può essere dunque occasione per affrontare con volontà di chiarezza un problema o leggere nel modo corretto un determinato evento per analizzarlo con soddisfacente razionalità. Quanto meno provare a non cadere nelle trappole della post-verità. Secondo Wikipedia si parla di post-verità in riferimento a una notizia completamente falsa (fake-news; "bufala") ma che, spacciata per autentica, sarebbe in grado di influenzare una parte dell'opinione pubblica, divenendo di fatto un argomento reale, dotato di un apparente senso logico.

Con questo articolo, nel numero della rivista che chiude il 2016, si introduce un'idea nuova nel percorso che da oltre venti anni ha caratterizzato i nostri articoli e gli aggiornamenti proposti. L'idea è quella di partire, per un argomento trattato, da un numero significativo che lo riguardi, numero ovviamente generato da una ricerca di base, da una definizione corretta o da un'osservazione di ambito medico e biologico, per discutere un esperimento di natura medica, un problema da interpretare o le sue soluzioni ed esplicitarne le eventuali ambiguità. Quindi non "daremo" i numeri ma baseremo le nostre considerazioni e cercheremo di fare una lettura critica aggiornata, sottolineando nel dato numerico "scelto" le sue implicazioni pratiche, sia per le ricadute nella Medicina Clinica sia per smentire false argomentazioni e contenere i pericoli del web dove la quantità spesso oscura la qualità del messaggio e la corretta informazione.

Questa volta scegliamo:

5 / 10.000

Il numero $x \leq 5 / 10.000$

consente la definizione di malattia rara.

Nell'Unione Europea viene definita rara una malattia quando la sua prevalenza, cioè il numero dei casi segnalati in un data popolazione, ha una soglia dello 0,05 per cento nella popolazione stessa considerata.

Il numero è dunque 5 casi su 10.000 persone. Raro in lingua italiana significa qualcosa o un evento che si verifica poche volte, che è poco frequente nel tempo. Ma è una definizione in sé un pò vaga e talora anche fuorviante.

In prima approssimazione potremmo pensare che si tratta solo di 5 persone sfortunate su 10.000, ma attenzione! Se il numero classificato delle malattie con questa distribuzione è approssimativamente di 8.000 (forme note e geneticamente definite) e teniamo conto che si tratta di cifre automaticamente destinate a crescere per il semplice fatto che aumentano le nostre conoscenze nella capacità diagnostica, ecco che il 5/10.000 dice una cosa assai importante: stiamo prendendo in considerazione milioni di persone, probabilmente decine di milioni di persone se abbracciamo l'Europa. Secondo la rete Orphanet in Italia sono circa 2 milioni le persone colpite da

malattie rare e oltre il 70% riguarda soggetti in età pediatrica. La definizione di malattia rara è arbitraria (differente nei vari Paesi che hanno emanato leggi sulle malattie rare) e può variare nel tempo con il variare delle stime di prevalenza. Si basa su caratteristiche epidemiologiche di numerosità (prevalenza e soglia), di popolazione e territorio. In pratica le malattie rare "non sono rare"!

Quale importanza hanno le malattie rare? Il problema fondamentale nell'approccio allo studio delle malattie rare riguarda alcuni punti essenziali:1. le difficoltà diagnostiche; 2. le scarse opzioni terapeutiche; 3. la difficoltà di identificare percorsi assistenziali strutturati e coerenti; 4. l'andamento spesso cronico e ad evoluzione invalidante; 5. le implicazioni psicologiche e le conseguenze emotive che coinvolgono sia il malato sia la famiglia. Il "coinvolgimento" della malattia rara non riguarda soltanto l'approccio a fini diagnostico-assistenziali, ma include una serie di conseguenze sulla prevenzione, riabilitazione, sostegno alle famiglie e impatto socio-economico.

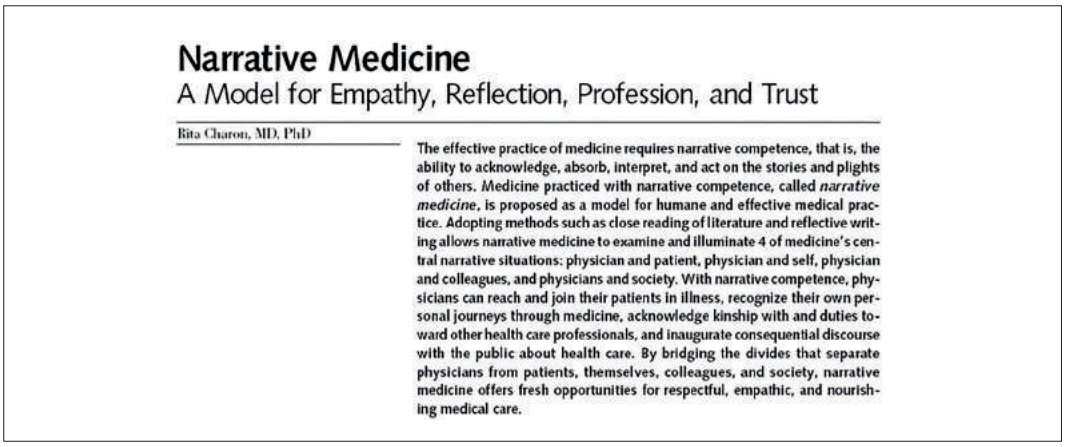
Come affrontare le difficoltà diagnostiche? Le malattie rare, per definizione, sono poco conosciute nel mondo medico essendo competenza di aree ultraspecialistiche.
Ne consegue per molti casi un ritardo piuttosto lungo prima di arrivare alla diagnosi corretta. Il ritardo nella diagnosi purtroppo ha come conseguenza un lungo tempo di latenza tra la comparsa dei primi segni e sintomi e la diagnosi vera e propria, spesso definita solo in ambienti "dedicati" dove lavorano medici in stretta collaborazione. In una gran parte dei casi il ritardo ha conseguenze negative sulla prognosi e sulla gravità del danno che può instaurarsi.

La terapia e i farmaci orfani: cosa fare? La ricerca clinica ovviamente ha spazi di intervento limitato sia per il costo di farmaci che hanno scarso potenziale di commercializzazione sia per impostare una corretta sperimentazione. Non dobbiamo dimenticare che le malattie rare sono forme morbose con alta eterogeneità sia per l'età di comparsa e per le cause sia per i sintomi e il coinvolgimento multiorgano. In sostanza circa i 4/5 delle malattie rare hanno origine genetica e approssimativamente il 20% dei casi dipende o correla con fattori ambientali, di alimentazione, ha origine da infezione ed è conseguenza di reazione immunitarie dannose. È in questo ambito che è nata la definizione di farmaco orfano. Come riportato dal Centro Nazionale delle Malattie Rare presso l'Istituto Superiore di Sanità: "Il farmaco orfano", infatti, è quel prodotto che è potenzialmente utile per trattare una malattia rara, ma non ha un mercato sufficiente per ripagare le spese del suo sviluppo. Un farmaco quindi si definisce "orfano" perché manca l'interesse da parte delle industrie farmaceutiche ad investire sul suo sviluppo. Per questi motivi, nel 2000 il Parlamento Europeo e il Consiglio d'Europa hanno varato una normativa (Regolamento CE N.141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio d'Europa consultabile nella sezione sottostante "Documenti allegati") che incentivasse lo sviluppo e la commercializzazione di questi prodotti e ne stabilisse i criteri di designazione". La risposta istituzionale in Italia: quale riferimento? Nel nostro Paese è stato istituito presso l'Istituto Supe-

riore di Sanità Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR). Il CNMR, si inserisce nella Rete Nazionale Malattie Rare svolgendo sia attività di ricerca scientifica sia di sanità pubblica a livello nazionale e internazionale. È stato istituito con Decreto (G.U. n°157 del 7/7/2008). "La missione del Centro Nazionale Malattie Rare è: ricerca, consulenza e documentazione sulle malattie rare e farmaci orfani finalizzata a prevenzione, trattamento e sorveglianza."

La medicina narrativa.

Spesso la Medicina Basata sull'Evidenza non tiene in giusta considerazione gli aspetti emotivi della persona malata che possono influire in modo determinante, anche se non sempre direttamente, sullo stato della malattia. Come ha scritto Rita Charon "La Medicina Narrativa fortifica la pratica clinica con la competenza narrativa per riconoscere, assorbire, metabolizzare, intepretare ed essere sensibilizzati dalle storie della malattia: aiuta medici, infermieri, operatori sociali e terapisti a migliorare l'efficacia di cura attraverso lo sviluppo della capacità di attenzione, riflessioni, rappresentazione e affiliazione con i pazienti e i colleghi." La Nararrative Based Medicine ha avuto ed ha un grande ruolo nel supporto del malato con patologie rare e aiuta a stabilire un migliore rapporto tra contesto assistenziale e contesto familiare. Lo studio delle malattie rare rappresenta oggi un impegno in qualche modo più articolato rispetto al passato, ha consentito all'industria farmaceutica, anche se ancora con molti limiti, l'investimento in ricerche in prima istanza poco remunerative e ha permesso, anche in questo caso entro certi limiti, di ridisegnare il rapporto tra medico e malato alla luce di un approccio olistico. Scriveva sempre la Charon in un articolo del lontano 2001 (JAMA 2001: 286: 1897-1902):



Narrative Medicine

A Model for Empathy, Reflection, Profession, and Trust

Rita Charon, MD, PhD

The effective practice of medicine requires narrative competence, that is, the ability to acknowledge, absorb, interpret, and act on the stories and plights of others. Medicine practiced with narrative competence, called *narrative medicine*, is proposed as a model for humane and effective medical practice. Adopting methods such as close reading of literature and reflective writing allows narrative medicine to examine and illuminate 4 of medicine's central narrative situations: physician and patient, physician and self, physician and colleagues, and physicians and society. With narrative competence, physicians can reach and join their patients in illness, recognize their own personal journeys through medicine, acknowledge kinship with and duties toward other health care professionals, and inaugurate consequential discourse with the public about health care. By bridging the divides that separate physicians from patients, themselves, colleagues, and society, narrative medicine offers fresh opportunities for respectful, empathic, and nourishing medical care.

I BENEFICI CLINICI DELLA RICERCA: SELEZIONE DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

a cura di *Maria Giuditta Valorani*

DIETA RICCA DI OMEGA 3 UNA STRATEGIA PER PREVENIRE LA PRESSIONE ALTA

http://news.heart.org/diet-rich-in-omega-3s-lowers-blood-pressure-in-young-healthy-adults/

Da una ricerca presentata dal prof. Mark Filipovic dell'*Università di Zurigo alle American Heart Association's Scientific Sessions* 2016, è emerso che una dieta ricca di Omega 3, contenuti in alimenti come ad esempio il salmone o le noci, può essere un'arma in più contro la pressione alta nei giovani. Gli Omega 3 sono una categoria di acidi grassi essenziali, noti soprattutto per la loro presenza nelle membrane cellulari, e per il mantenimento della loro integrità.

La Ricerca ha preso in esame 2.036 giovani adulti sani, misurando la quantità di Omega 3 nel sangue e registrando le misurazioni della pressione arteriosa. I partecipanti allo studio sono stati poi divisi in quattro diversi gruppi, con agli estremi quelli con i livelli più alti o più bassi di Omega 3 nel sangue. Dai risultati è emerso che coloro che avevano livelli più alti di Omega 3, avevano anche livelli più bassi di pressione massima e minima, rispettivamente di 4 millimetri e 2 millimetri di mercurio.

Questo, pur non essendo stato dimostrato un rapporto diretto causa effetto tra i due fenomeni, come evidenziano gli studiosi, suggerisce che promuovere diete ricche di Ome-

ga 3 potrebbe essere un'arma in più contro la pressione alta.

DISPONIBILE UN NUOVO TIPO DI INSULINA RAPIDA CON CONCENTRAZIONE DOPPIA PER PAZIENTI CON DIABETE MELLITO

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27898390

Per i pazienti adulti con diabete mellito, che richiedono dosi giornaliere totali di insulina rapida (utile per il controllo della glicemia dopo i pasti) superiori alle 20 unità, è ora disponibile in Italia una iniezione più "soft", e una penna con il doppio delle unità di insulina, per ridurre il numero di *device* da gestire. La nuova insulina si chiama Lispro U200, ed è in formulazione "2×1", cioè con una concentrazione doppia rispetto alle altre insuline rapide standard, a parità di efficacia clinica. La forza necessaria per erogare il farmaco si riduce fino al 53%, e l'iniezione più agevole, unita alla diminuzione del numero di penne da portare con sé, è giudicata favorevole e più gradita dall'88% dei pazienti intervistati nell'ambito di uno studio pubblicato recentemente dal *Journal of Diabetes Science and Technology*.

"Come noto, attraverso un controllo metabolico adeguato, ha spiegato il prof. Giorgio Sesti, presidente della *Società Italiana di Diabetologia (SID)*, è possibile prevenire o rallentare l'insorgenza delle complicanze del diabete. Questo obiettivo è spesso disatteso, in quanto gran parte delle persone con diabete non riesce a raggiungere i target metabolici prefissati dal proprio piano terapeutico".

Una delle cause principali di questa difficoltà è correlata alla gestione quotidiana della terapia che è troppo complessa, soprattutto nelle persone con diabete di tipo 2, in terapia con insulina. Questa comporta da una a quattro o più iniezioni quotidiane, a seconda del piano terapeutico necessario, ed è spesso "dimenticata" se non addirittura abbandonata di propria iniziativa dai pazienti. Si stima che almeno un paziente su tre non segua in modo adeguato le indicazioni del proprio medico curante e non segua in modo corretto la terapia: la scarsa aderenza si traduce in una minore efficacia della terapia stessa, aumentando il rischio di complicanze diabetiche. Quali sono i principali ostacoli all'aderenza alla terapia?

"Le difficoltà nel gestire l'iniezione e il rifiuto di iniezioni multiple nel corso della giornata" ha sottolineato il prof. Sesti.

"Le penne pre-riempite con insulina cercano di rispondere a queste esigenze specifiche: sono anche più semplici da usare, sono più gradite ai pazienti rispetto a flaconi e siringhe, e garantiscono un'erogazione più accurata della dose, favorendo una maggiore libertà e flessibilità ai pazienti, ma soprattutto migliorando l'aderenza alla terapia e quindi, in definitiva, garantendo un miglior controllo del diabete".

TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI: ALGORITMO AIFA PREDICE RISCHIO FRATTURA

http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/trattamento-dell%E2%80%99osteoporosi-algoritmo-aifa-una-maggiore-appropriatezza-prescrittiva

Un algoritmo elaborato dall'*Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*, in collaborazione con la *Società Italiana di Reumatologia* e la *Società Italiana dell'Osteoporosi*, del *Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro* in pochi secondi, rispondendo a poche domande, ci consente di sapere se si è a rischio frattura da osteoporosi, che farmaci prendere e se andare dallo specialista.

L'algoritmo, che può essere consultato e utilizzato sulla pagina dell'*AIFA*, è a disposizione di medici e pazienti, e si basa sui criteri della Nota 79 dell'*AIFA*.

La Nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del *SSN (Sistema Sanitario Nazionale)* per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da rendere il *Number Needed to Treat*, per prevenire un evento fratturativo, ragionevolmente accettabile e giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. Le domande riguardano i fattori di rischio posseduti, da eventuali fratture pregresse a una densità ossea troppo bassa, e una volta inseriti i dati il sistema fornisce l'indicazione sul rischio, e sui farmaci da prendere per la prevenzione. Lo strumento è dedicato innanzitutto ai medici, e sono in programma progetti pilota per utilizzarlo all'interno degli ospedali. L'utilizzo, ha sottolineato il presidente dell'*AIFA* Dr Mario Melazzini, migliorerà l'appropriatezza pre-

scrittiva e l'aderenza alle terapie. "In Italia ci sono più di 90mila fratture di femore l'anno, nelle persone oltre i 50 anni di età, con oltre un miliardo di euro di costo annuo, nonostante ciò, abbiamo una bassa aderenza al trattamento; circa il 50%, e molti dei soggetti ad alto rischio di frattura non sono trattati in maniera appropriata".

L'uso dell'algoritmo dovrebbe anche sensibilizzare sui fattori di rischio per l'osteoporosi, da quelli prevenibili come il fumo o la scarsa attività fisica a quelli inevitabili, a partire dalla familiarità. "Il 63% delle donne ad alto rischio frattura non sa di esserlo, dice il Dr Melazzini, e abbiamo anche un 10% di donne che non sono a rischio e che invece sono sicure di esserlo".

www.agenziafarmaco.gov.it/piattaforma-Algoritmi/index.php/787365/lang-it

L'NHS INGLESE ANNUNCIA UN TRIAL PRE-ESPOSIZIONE SU 10000 PERSONE PER LA PREVENZIONE DELL'HIV

https://www.england.nhs.uk/2016/12/hiv-prevention-pregramme/

http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx

Il *National Health Sistem (NHS)*, Sistema Sanitario Nazionale inglese, annuncia che in Inghilterra nei prossimi tre anni, diecimila persone sane, ma considerate ad alto rischio, riceveranno i farmaci antiretrovirali anti *HIV* come profilassi *(PrEP)-(Pre-exposure prophylaxis)*, per ridurre il rischio di contagio. Comunica inoltre che il test, il più grande mai fatto finora in Europa, prelude a un possibile utilizzo su larga scala. La *PrEP*, spiega il comunicato dell'Ente sanitario, costa 400 sterline al mese a persona (circa, a seconda del cambio valuta 470 euro), e gli studi mostrano che può ridurre il rischio fino all' 86%. La questione era stata al centro di una battaglia legale, poi persa, perchè l'*NHS* non voleva pagare per la terapia preventiva demandando i costi alle autorità locali. Il farmaco verrà dato a soggetti considerati ad alto rischio, soprattutto uomini che fanno sesso con uomini, la categoria più contagiata. Nella sola Londra, sottolinea l'*NHS*, un omosessuale su otto è sieropositivo. «Questo test, scrive l'autorità, dimostra che siamo impegnati nel finanziare la *PrEP*, e ci dà la possibilità di preparare al meglio il suo utilizzo su larga scala».

Secondo un documento del *Centro Europeo di Controllo delle malattie (ECDC)* (Agenzia indipendente dell'Unione Europea con lo scopo di rafforzare le difese dei Paesi Membri dell'Unione, nei confronti delle malattie infettive) in 17 Paesi europei sono in corso sperimentazioni su pre-esposizione per la prevenzione dell'*HIV (PrEP)*, Italia compresa, per un totale di circa 9000 persone.

TRACCIABILITÀ DI TESSUTI E CELLULE UMANE: ADOTTATA DIRETTIVA UE

http://www.governo.it/sites/governo.it/files/CDM137.pdf

Attuazione della direttiva europea sulle prescrizioni tecniche relative alla codifica di tessuti e cellule umane (decreto legislativo – esame preliminare).

Il Consiglio dei Ministri, ha approvato, in esame preliminare, un decreto legislativo che recepisce la direttiva (UE) 2015/565 della Commissione dell'8 aprile 2015

(http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ITTXT/?uri=CELEX%3A32015L0565) che modifica la direttiva 2006/86/CE per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche relative alla codifica di tessuti e cellule umani.

Nello specifico, si legge nel comunicato diffuso al termine del Consiglio dei Ministri: "il provvedimento è finalizzato ad assicurare, in modo uniforme nell'Unione Europea, la rintracciabilità dei tessuti e delle cellule umane utilizzati per l'applicazione sull'uomo (compresi quelli importati da Paesi terzi), nel percorso dal donatore al ricevente e viceversa, attraverso la codifica dei tessuti e delle cellule, mediante l'applicazione del codice unico europeo".

Il recepimento della direttiva consente anche la utilizzabilità delle cellule e dei tessuti umani in tutto il territorio dell'Unione, compresa la circolazione all'interno dell'Italia.

AUMENTATA IN ITALIA LA PERCENTUALE DELLE PERSONE IN SOVRAPPESO E DEGLI OBESI

http://www.ibsa.it/fileadmin/documents/Ibsa_Italia/pdf/Ossevasalute_nazionale.pdf

Secondo l'ultimo Rapporto *Osservasalute* (2015) in Italia, il 36,2% della popolazione adulta è in sovrappeso, mentre una persona su 10 è obesa (10,2%), quindi complessivamente quasi la metà degli italiani (46,4% degli over 18) ha chili di troppo: numeri in continua crescita e aumentati di circa 3 punti percentuali dal 2001 al 2014. Il problema riguarda più gli uomini che le donne, soprattutto se in difficoltà economiche e con basso livello di istruzione.

Come noto, si riscontra più spesso nelle regioni del Sud rispetto a quelle del Nord: la percentuale di obesi in Molise è del 14,6%, in Abruzzo 13,1%, in Puglia 11,9%, mentre quanto al sovrappeso si registrano punte del 41,5% in Campania, 39,6% in Calabria e 39,4% in Puglia. Sovrappeso e obesità è un problema che riguarda quasi cinque italiani su dieci e che non risparmia i più piccoli.

Mancanza di attività fisica e alimentazione scorretta sono le cause principali di un'emergenza sanitaria che, secondo l'*Organizzazione Mondiale della Sanità*, provoca 3,4 milioni di morti ogni anno nel mondo.

È infatti ritenuta responsabile del 44% dei casi di diabete, il 23% delle malattie ischemiche del cuore e tra il 7% e il 41% di alcune forme di cancro. Mentre in Senato è stata presentata una mozione che chiede di riconoscere l'obesità come patologia invalidante, la sedicesima edizione dell'*Obesity day*, quest'anno, è stata all'insegna del motto "Camminare è salute". Gli specialisti *dell'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)* sono stati a disposizione per consulenze in 150 punti in tutta Italia. "L'attività fisica - spiega il dr. Giuseppe Fatati, presidente della *Fondazione ADI* - è il principale fattore in grado di influenzare positivamente la nostra salute, ma non serve strafare". Il problema, che non è una questione estetica, ma una malattia che va curata, coinvolge anche i giovanissimi: tre su dieci hanno chili di troppo.

Sempre secondo il Rapporto *Osservasalute,* nel 2014 due bambini su dieci (20,9%) nella fascia di età 8-9 anni erano in sovrap-

peso, uno su dieci (9,8%) obeso. Secondo "*Okkio alla salute*", il sistema di sorveglianza promosso dal *Ministero della Salute*, i comportamenti sedentari tra i più piccoli, pur registrando una tendenza al miglioramento, rimangono invariati rispetto al passato: il 18% pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 35% guarda la Tv o gioca con i videogames più di due ore al giorno e solo un bambino su 4 si reca a scuola a piedi o in bicicletta.

BERE PIÙ ACQUA, CONTRIBUIREBBE A MIGLIORARE L'UMORE

https://www.ncbi.nlm.nih.gov pubmed/25963107

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825957

Bere acqua in abbondanza contribuirebbe a migliorare il nostro umore: è la scoperta di un gruppo di ricercatori americani e francesi, che studiando i cibi e le bevande assunte da 120 donne in buona salute hanno osservato che: "chi beveva maggiori quantità di acqua totalizzava un punteggio più alto relativamente ad alcuni aspetti dell'umore come tensione, confusione, depressione". Lo studio è stato pubblicato sulla rivista scientifica *Appetite*.

Secondo gli autori della ricerca, una delle ipotesi avanzate per spiegare la possibile relazione tra basso consumo di acqua e stati d'animo negativi arriva da studi sugli animali: "Si è visto che la riduzione cronica del consumo di acqua può minacciare la funzione e l'integrità dei neuroni cerebrali, provocando anche alterazioni dell'umore". "Lo stress aumenta la necessità di fluidi circolanti, ha commentato il dr. Nicola Sorrentino, esperto dell'*Osservatorio Sanpellegrino* e docente di Igiene Nutrizionale all'*Università di Pavia*, per mantenersi ben idratati e aiutare così il nostro benessere fisico e psicologico è utile bere acqua prima di avvertire la sete, e controllare che le urine siano chiare e trasparenti.

Infatti, il primo modo in cui l'organismo risponde al deficit di acqua è riducendone l'escrezione attraverso le urine e solo successivamente con il senso di sete". ■

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO

Fabio Ferro	Specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica
Francesco Leone	Medico chirurgo - Specialista in Malattie Infettive
Giuseppe Luzi	Prof. Ass. di Med. Interna - Spec. Allergologia e Imm. Clinica
Paola Manzi	Medico chirurgo - Specialista in Patologia Clinica
Giorgio Pitzalis	Specialista in Gastroenterologia e Pediatria
Antonio Santoboni	Medico chirurgo - Specialista in Cardiologia
Maria Giuditta Valorani	PhD, Research Associate, Queen Mary University of London - UK

FISIOBIOS

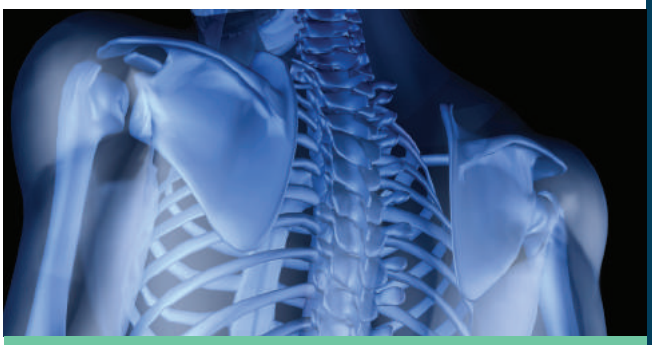
06 8082536

MEDICINA FISICA E RIABILITAZIONE - PALESTRA MEDICA

FISIOTERAPIA

LINFODRENAGGIO MANUALE VODDER

ONDE D'URTO



GRUPPO SPECIALISTICO SPINALE

HILTERAPIA (LASER AD ALTA POTENZA)

PALESTRA MEDICA

TAPING KINESIOLOGICO

PODOLOGIA E ORTESI PLANTARE

www.fisiobios.it

fisiobios@gruppobios.net

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

BIOS SpA - UN PUNTO DI FORZA PER LA VOSTRA SALUTE

www.bios-spa.it - www.pediatrico.roma.it