

DIAGNOSTICA



- ▶ Alimentazione e latte vaccino: cosa sapere.
- ▶ Sistema immunitario e depressione: come leggere un esperimento.
- ▶ Se bere latte è un problema.





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

“

IL PUNTO

I vaccini antitumorali: passo dopo passo verso il traguardo.

Daniela Peruzzi

2



REDAZIONALE

Idee chiare sui marker tumorali.

6



NUTRIZIONE

Il latte fa bene ma... attenzione!

8



Alimentazione e latte vaccino: cosa sapere.

Giorgio Pitzalis

9



Se bere latte è un problema.

Federica Rota

12



VIAGGIARE INFORMATI

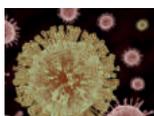
16



Chikungunya.

Vincenzo Russo

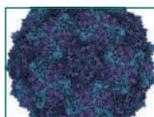
18



Il virus Zika.

Giuseppe Luzi

21



PREVENZIONE

Virus che colpiscono il cuore: non solo influenza.

Giovanni Truscelli

24



IMMUNOLOGIA

Sistema immunitario e depressione: come leggere un esperimento.

Giuseppe Luzi

28

”

FROM BENCH TO BEDSIDE

a cura di *Maria Giuditta Valorani*

31

Direttore Responsabile

Fernando Patrizi

Direzione Scientifica

Giuseppe Luzi

Segreteria di Redazione

Gloria Maimone

Coordinamento Editoriale

Licia Marti

Comitato Scientifico

Armando Calzolari

Carla Candia

Vincenzo Di Lella

Francesco Leone

Giuseppe Luzi

Gilardo Novelli

Giovanni Peruzzi

Augusto Vellucci

Anneo Violante

Hanno collaborato a questo numero:

Giuseppe Luzi, Daniela Peruzzi,

Giorgio Pitzalis, Federica Rota,

Vincenzo Russo, Giovanni Truscelli,

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

Pubblicazione in distribuzione gratuita.

Finito di stampare nel mese di Gennaio 2018

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.

P

IL PUNTO

I vaccini antitumorali: passo dopo passo verso il traguardo

Daniela Peruzzi - Prof.ssa Associata di Biologia Applicata - Consulente Gruppo Bios SpA

Grande risonanza hanno avuto negli ultimi anni i vaccini antitumorali, grazie ad alcuni successi ottenuti nei protocolli sperimentali su pazienti.

Per vaccino antitumorale non si intende il classico vaccino che viene somministrato prima dell'insorgenza della malattia, bensì la somministrazione di molecole (antigeni), espresse dal tumore, capaci di indurre una risposta immunitaria ovvero di attivare i linfociti T, cellule immuno-competenti contro il tumore stesso, quando quest'ultimo è già presente. Non dunque preventivo, ma in un certo qual modo curativo.

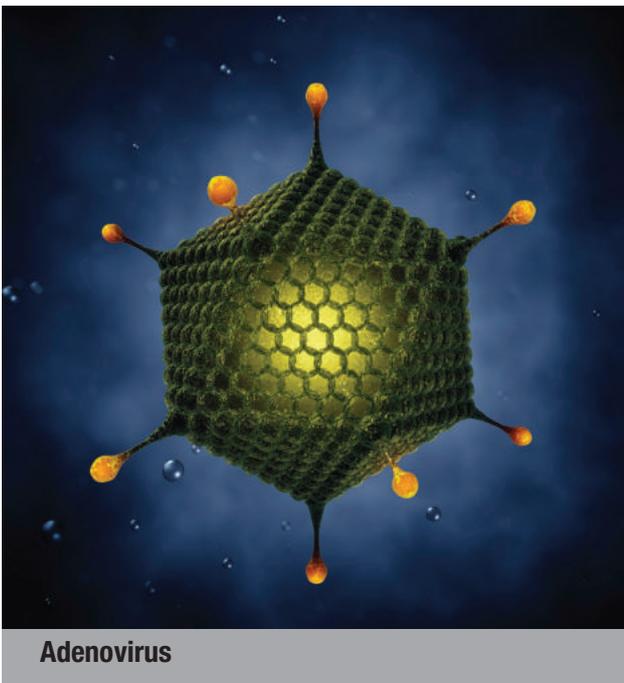
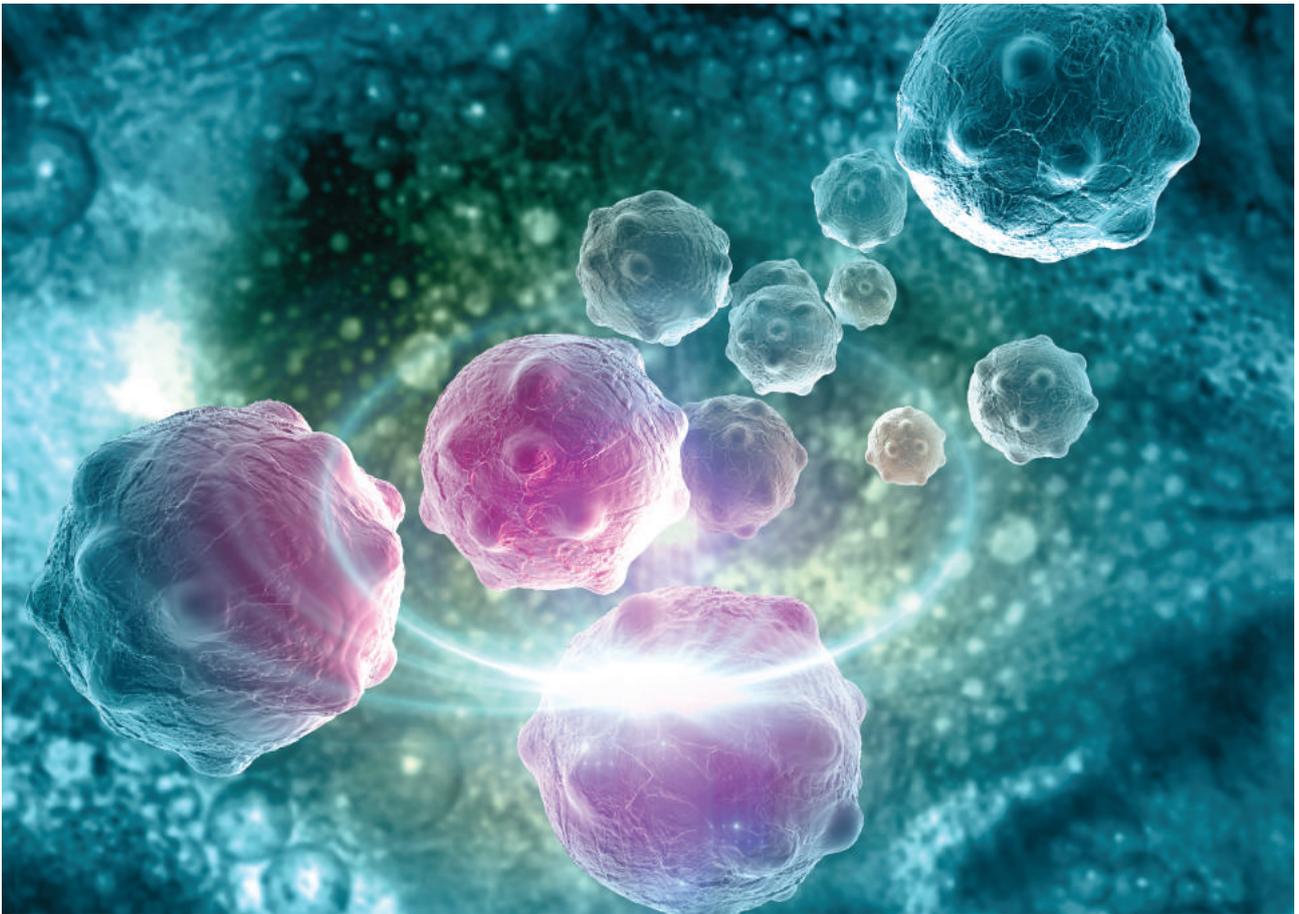
La molecola scelta per un vaccino deve essere anche presentata nella maniera giusta per indurre la miglior risposta. Spesso sono stati utilizzati diversi tipi di virus, come per esempio gli Adenovirus modificati geneticamente per non essere in grado di replicarsi. Nel DNA del virus viene, così, inserito il DNA della molecola di interesse. Il virus in questo modo modificato è in grado di infettare tipi diversi di cellule,

esprimendo così le molecole in esso inserite. Inoltre il virus richiama altre cellule del sistema immunitario, creando l'ambiente idoneo per iniziare una risposta immunitaria globale. ^[1]

In passato l'utilizzo di virus non è stato sempre approvato dalla comunità scientifica, ma quelli di ultima generazione sono più sicuri, essendo modificati, non integrandosi nel DNA della cellula ospitante e in dose ridotta rispetto ai protocolli usati in passato per la terapia genica.

L'utilizzo di Adenovirus può essere, comunque, limitata dal fatto che spesso infezioni preesistenti dei più comuni Adenovirus possono aver creato anticorpi anti-Adenovirus capaci di bloccare l'efficacia del vaccino stesso. Ecco perché si utilizzano Adenovirus meno comuni ed anche derivanti da altre specie non umane. ^[2]

Recentemente stanno assumendo sempre più importanza l'impiego di nanoparticelle lipidiche, che



Adenovirus

una volta inoculate, forniscono una protezione a biomolecole in esse incorporate, tipo acidi nucleici, pep-

tidi e proteine, che altrimenti sarebbero velocemente degradate. Queste nanoparticelle possono essere facilmente associate con adiuvanti per facilitare il loro rilascio e sono generalmente usate in quantità ridotte, sfruttando la loro caratteristica di non disperdersi nell'organismo. È così possibile una distribuzione ristretta e mirata (fig 1).

Negli anni sono stati studiati diversi tipi di vaccini, creati con DNA, con RNA, con cellule dendritiche o con peptidi, ma i risultati ottenuti sono stati spesso deludenti in quanto ciò che veniva osservato nei modelli sui topi non era possibile trasferirlo all'uomo.

L'impossibilità di indurre una risposta immunitaria nell'uomo era dovuta al fatto che noi già esprimiamo questi antigeni nei tessuti. Gli antigeni, dunque, non sono visti come elementi estranei, per cui si rendeva necessario rompere la tolleranza ed indurre una risposta più forte. Per tale motivo sono stati utilizzati nella ricerca topi "transgenici", cioè animali generati in

modo da esprimere una determinata molecola nei loro tessuti, al fine di ricreare una situazione simile a quella umana, utilizzando anche diversi adiuvanti per cercare di aumentare la risposta immunitaria.

Considerato che i topi di laboratorio non sviluppano spontaneamente tumori, uno studio di immunoterapia è stato eseguito pure sui cani con linfosarcoma, i quali sviluppano il tumore, vivono nello stesso ambiente umano ed ai quali può essere somministrato il protocollo sperimentale di chemioterapia fatto all'uomo. I cani rappresentano, quindi, un valido modello di ricerca più simile all'uomo. [3]

Quanto agli antigeni, negli anni sono state studiate diverse molecole, alcune espresse da più tipi di tumori tipo *CEA*, *TERT*, oppure più specifiche come *MAGE*. Gli studiosi, in passato, erano continuamente alla ricerca della molecola, o della parte di molecola, maggiormente "immunogenica", capace di indurre la risposta più forte e alla ricerca di tossine batteriche o ligandi dei Toll like receptors per aumentare la risposta immunitaria.

Il problema però non era ancora risolto, perché il tumore stesso è in grado di modificarsi, evolversi ed anche di agire sull'ambiente e sulle cellule circostanti. È stato studiato, per esempio, che vaccinando contro una molecola specifica, il tumore, per sfuggire, è capace di diminuire l'espressione dell'antigene stesso. Da qui l'idea di creare vaccini che utilizzano più antigeni dello stesso tumore contemporaneamente, perché se una molecola viene alterata dal tumore, è possibile indurre una risposta immunitaria contro un'altra molecola.

Negli ultimi anni si stanno pure studiando vaccini contro antigeni espressi dallo "stroma" del tumore, cioè dal quel supporto che il tumore stesso si crea per continuare a rigenerarsi e crescere. In questo modo si cerca di colpire il sostentamento del tumore e quelle molecole più stabili e meno modificate dal tumore stesso.

Nel corso degli anni inoltre sono stati scoperti molti dei meccanismi che le cellule tumorali adottano per sopprimere il sistema immunitario e diversi di questi si trovano proprio nel microambiente tumorale come

per esempio, cellule T regolatorie CD4+FOXP3+, macrofagi associati al tumore, fibroblasti, adipociti, cellule mieloidi soppressorie che possono inibire i linfociti T CD8+ citotossici oppure le cellule Natural Killer (NK). Fattori solubili, quali per esempio Tumor Growth Factor-β (TGFβ), l'interleuchina 10 (IL-10), il Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A), ed altri, possono bloccare le funzioni delle cellule T nel microambiente tumorale. [4]

È stato anche scoperto, per esempio, che cellule umane di melanoma producono un fattore del loro metabolismo che è in grado di inibire la maturazione delle cellule chiamate "dendritiche", cellule mieloidi che sono le prime a presentare l'antigene ai linfociti T per attivarli contro il tumore. La mancata maturazione non permette la successiva migrazione ai linfonodi delle cellule dendritiche, non consentendo, così, la presentazione antigenica con l'innesco della risposta immunitaria. [5]

Le nuove prospettive dei vaccini antitumorali

I recenti successi che hanno riportato in auge l'immunoterapia dei tumori riguardano lo studio di anticorpi in grado di bloccare molecole espresse dal tumore per impedire il riconoscimento dell'antigene da parte dei linfociti T chiamati "Immune Checkpoint Blockade", anti CTLA-4 e anti PD-1, PDL-1. Infatti, specifici ligandi espressi dalle cellule tumorali sono in grado di legarsi a recettori sulla superficie di cellule immunitarie, innescando segnali inibitori che rendono le cellule immuni inerti oppure tolleranti. Per esempio il legame tra il recettore PD-1 sulla superficie delle cellule T ed i recettori inibitori PD-L1 su cellule tumorali inibisce la proliferazione della cellula T rendendo quest'ultima non funzionale.

Questo tipo di trattamento su pazienti con stadi avanzati di diversi tipi di tumore, ha evidenziato una risposta clinica ed un blocco nella progressione della malattia. Ma nonostante il grande successo, non tutti i pazienti, purtroppo, reagiscono positivamente al protocollo e molti studi dimostrano come la capacità di rispondere alla terapia dipende da mutazioni genetiche.

Nuovi antigeni chiamati "neo-antigen" rappresen-

tano il futuro dell'immunoterapia. Infatti, i tumori umani durante il loro sviluppo generano nel loro DNA molte mutazioni, alcune centinaia nei geni espressi, contro le quali è possibile indurre una risposta immunitaria. L'identificazione di linfociti T indirizzati contro mutazioni presenti nel tumore, ha dimostrato l'esistenza di una importante classe di antigeni tumorali,

non espressi in cellule normali. [6]

A tutto questo si aggiunge lo sviluppo di nuove tecnologie che permettono lo screening sia di linfociti T che di sequenze genomiche del tumore. Tecnologie che porteranno in breve tempo all'identificazione di tanti "neo-antigen", rendendo l'immunoterapia sempre più una terapia personalizzata.

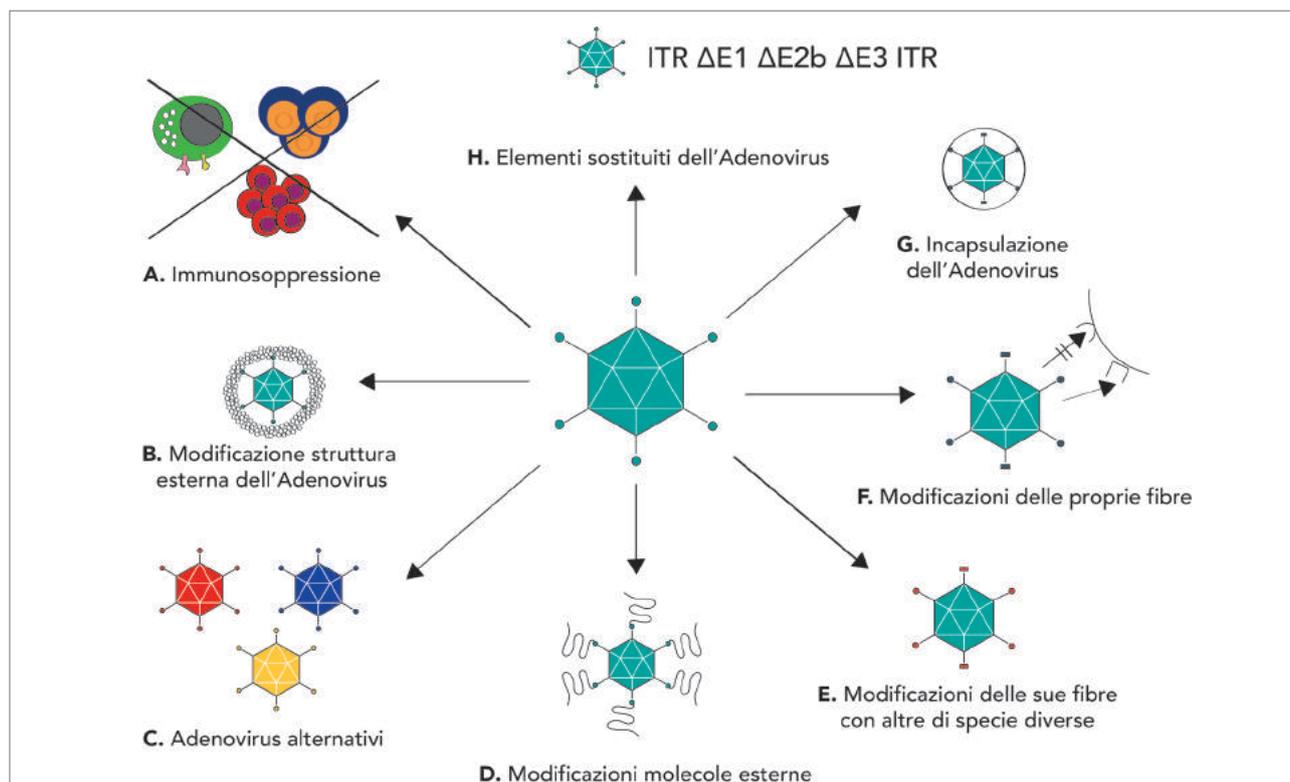


Fig 1 - Un adenovirus usato come vettore per un antigene tumorale.

Didascalia:

Fig. 1 - Modificazioni di Adenovirus utilizzati come vettori di antigeni tumorali per vaccini di immunoterapia. Il tumore induce immunosoppressione (A).

Per contrastare ciò l'immunoterapia utilizza Adenovirus che vengono modificati per impedire il riconoscimento - e dunque l'attacco - da parte del sistema immunitario e per permettergli di in-

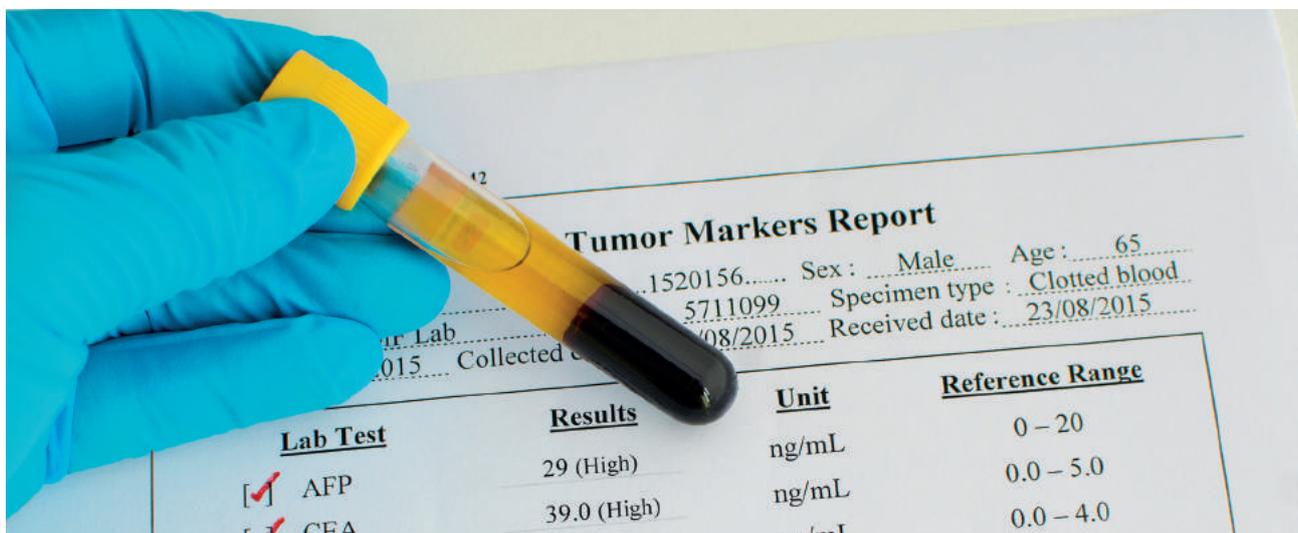
filtrarsi in più tipi di cellule con: **B)** Modificazione della struttura esterna; **C)** Adenovirus di specie non umane; **D)** Modificazione delle molecole esposte esternamente; **E)** Modificazione di alcune strutture con altre di specie diverse; **F)** Modificazioni delle proprie strutture; **G)** Incapsulazione dell'Adenovirus.

H) Generazione di Adenovirus con antigeni tumorali con sostituzioni delle parti dell'adenovirus che gli servono per la replicazione.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, et al **Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge.** Nat Med. 2014 Oct;20(10):1126-9. doi: 10.1038/nm.3702. Epub 2014 Sep 7.
- 2 Green CA, Scarselli E, Sande CJ, et al **Chimpanzee adenovirus- and MVA-vectored respiratory syncytial virus vaccine is safe and immunogenic in adults.** Sci Transl Med. 2015 Aug 12;7(300):300ra126. doi: 10.1126/scitranslmed.aac5745.
- 3 Peruzzi D, Gavazza A, Mesiti G et al **A vaccine targeting telomerase enhances survival of dogs affected by B-cell lymphoma.** Mol Ther. 2010 Aug;18(8):1559-67. doi: 10.1038/mt.2010.104. Epub 2010 Jun 8.
- 4 Schreiber RD1, Old LJ, Smyth MJ. **Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion.** Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565-70. doi: 10.1126/science.1203486.
- 5 Villablanca EJ, Raccosta L, Zhou D, et al **Tumor-mediated liver X receptor-alpha activation inhibits CC chemokine receptor-7 expression on dendritic cells and dampens antitumor responses.** Nat Med. 2010 Jan;16(1):98-105. doi: 10.1038/nm.2074. Epub 2009 Dec 27.
- 6 Linnemann C, van Buuren MM, Bies L, Verdegaal EM, et al **Corrigendum: High-through put epitope discovery reveals frequent recognition of neo-antigens by CD4+ T cells in human melanoma.** Nat Med. 2016 Oct 6;22(10):1192. doi: 10.1038/nm1016-1192d.

Idee chiare sui marker tumorali



È un po' di tempo che non mi faccio le analisi, quasi quasi mi prendo una mattinata libera e vado per un check-up, o magari mi controllo la glicemia e l'emocromo. Più o meno, chi sta bene in salute e magari da qualche anno non si sottopone a controlli clinici o di laboratorio, decide di fare "le analisi" con uno spirito un po' scolastico, tipo "...ripassiamoci la lezione". Ottimo proposito, soprattutto se giustificato da qualche

"acciaccio" minore che comunque non preoccupa più di tanto, forse il doloretto al ginocchio conseguenza di un'attività sportiva in eccesso. E poi oggi esistono check-up ben strutturati, completi, insomma sono una verifica pratica e abbastanza conclusiva dello stato di salute. Però si sente parlare tanto di tumori, tutti parlano di prevenzione, la televisione organizza maratone informative: "quasi quasi mi faccio anche i marker tu-

morali, vedi mai che ho qualche tumore in fase iniziale e riesco a “giocare d’anticipo” e mi salvo la pelle. A questo punto, però, bisogna fermarsi, altrimenti nasce una confusione seria che può indurre a interpretazioni pericolose.

PRIMA DI TUTTO: COSA SONO I MARKER TUMORALI?

Nel sangue si trovano centinaia di sostanze e i marcatori tumorali sono in genere proteine che in corso di cancro vengono prodotte dalle cellule tumorali in quantità più elevata del normale. È necessario tuttavia premettere che queste sostanze possono essere presenti nel nostro organismo anche **quando il cancro non c’è**. Ne consegue che i marcatori tumorali, da soli, difficilmente sono in grado di consentire una diagnosi di neoplasia se mancano altri elementi clinici o in assenza di più accurate procedure diagnostiche.

I MARKER TUMORALI POSSONO ESSERE USATI COME SCREENING VERO E PROPRIO?

In alcune neoplasie i marker sono importanti per il monitoraggio di una determinata forma tumorale e, quando possibile, per identificare una riaccensione di malattia, ma in pratica **nessuno dei test oggi disponibili è consigliato come screening per fare una diagnosi precoce** quando non esistono segni clinici, sintomi soggettivi o altri elementi che possano far sospettare una malattia neoplastica. E d’altro canto, proprio per il loro significato biologico, è possibile che un cancro sia presente nell’organismo senza che si registri un corrispettivo marcatore elevato. In generale, inoltre, ai nostri giorni non esiste un marcatore unico per tutte le forme di cancro.

APPROPRIATEZZA NELLA PRESCRIZIONE ED EFFICACIA DIAGNOSTICA.

Negli ultimi anni si parla sempre più spesso di **appropriatezza** nella prescrizione degli esami di laboratorio. La discussione in ambito politico e scientifico si è spinta su molti aspetti della medicina di laboratorio, tuttavia alla Bios SpA preme in particolar modo informare la gentile clientela sul corretto uso dei biomarker in ambito oncologico per i risvolti psicologici e sociali che questi esami hanno nella vita di tutti noi.

Quando si parla di appropriatezza in Oncologia,

una delle tematiche più importanti è la prescrizione dei marker tumorali. Di tali esami ne vengono eseguiti in Italia circa 13 milioni l’anno comportando una spesa complessiva intorno ai 180 milioni di euro. Molto spesso i marker tumorali vengono prescritti in modo inappropriato in quanto vi è l’erronea convinzione che il loro uso precoce serva a identificare tumori in fase iniziale.

A tal proposito il dott. Carmine Pinto presidente nazionale AIOM (Associazione italiana oncologia medica) ha detto: *«Data la bassa specificità di quasi tutti i biomarcatori, l’impiego a scopo diagnostico e durante il follow up comporta un’alta probabilità di incorrere in risultati falsi positivi che, di fronte al numero complessivo di richieste, potrebbe riguardare in Italia ogni anno centinaia di migliaia di persone non affette da tumore, che almeno in parte vengono sottoposte ad ulteriori accertamenti di conferma o esclusione di una possibile neoplasia. L’eccessivo utilizzo di esami in scenari inappropriati rappresenta oggi un problema socio-sanitario complesso. Sono evidenti le conseguenze psicologiche e fisiche sul paziente e pesanti le ricadute sul piano della organizzazione e fruizione dei servizi, quindi anche economiche, che possono far seguito all’impiego di marcatori tumorali, di esami diagnostici di imaging e esami endoscopici prescritti in modo improprio».*

A conferma aggiunge il dott. Marcello Ciaccio, Presidente SIBioC - Medicina di Laboratorio: *«L’obiettivo principale di queste analisi è fornire informazioni utili ed efficaci per valutare la risposta al trattamento farmacologico e/o chirurgico e monitorare nel tempo la malattia non certo per la diagnosi. È ormai accertato che i biomarcatori tumorali non devono essere utilizzati ai fini diagnostici».*

La Bios SpA invita pertanto la propria clientela a confrontarsi col proprio medico curante sull’uso o meno dei biomarker oncologici, poiché anche quadri aspecifici (stanchezza, febbre o calo del peso corporeo) possono essere gestiti in maniera più efficace con un’accurata valutazione clinica che consenta di individuare gli accertamenti strumentali e di laboratorio più utili in ogni singolo caso.

N

NUTRIZIONE

Il latte fa bene ma... attenzione!



Alimentazione e latte vaccino: cosa sapere

Giorgio Pitzalis - Specialista in Gastroenterologia e Pediatria - Consulente Gruppo Bios SpA

“Nessun giorno è uguale all’altro, ogni mattina porta con sé un particolare miracolo”.

(Paolo Coelho)

La presenza del latte, insieme allo yogurt e ai derivati, in un’alimentazione varia ed equilibrata, è promossa da tutte le linee guida nutrizionali pubblicate nel mondo, che condividono l’indicazione al consumo quotidiano di almeno 2-3 porzioni di questo alimento. D’altra parte, in Italia, si registra un consumo medio di latte nella popolazione adulta decisamente inferiore alle raccomandazioni e tra i più bassi in Europa.

Cerchiamo di comprendere quali sono le caratteristiche ed i benefici di questo prezioso alimento. Il latte vaccino è composto per quasi il 90% da acqua (87% circa); contiene inoltre, in media, il 3,9% di grassi, il 3,4% di proteine e il 4,8% di lattosio. Il contenuto di grasso nel latte è standardizzato al livello previsto per le tre tipologie commerciali: latte intero (>3,5%), parzialmente scremato (1,5-1,8%), scremato (<0,5%). La quota glucidica è rappresentata quasi esclusivamente da lattosio, un disaccaride composto da glucosio e galattosio, la cui digestione da parte dell’uomo è vincolata alla presenza della lattasi, l’enzima in grado di idrolizzare il legame tra i due zuccheri rendendoli disponibili per l’assorbimento e il metabolismo.

La frazione proteica del latte è costituita per l’80% da caseine (aggregati di proteine) e per il restante 20% da sieroproteine (proteine solubili). Le proteine del latte vaccino sono, nel complesso, di alto valore biologico, sia perché soddisfano completamente il fabbisogno aminoacidico dell’organismo umano, e sia per l’elevata digeribilità e biodisponibilità.

Inoltre, le proteine del latte sono dotati di impor-

tanti effetti biologici (antimicrobici, antianemici), trasportatori di calcio e fosforo, mentre altri hanno proprietà antitrombotiche, antipertensive, immunomodulatorie, antiossidanti, ecc. I grassi, costituiti per il 98% da trigliceridi, sono presenti nel latte all’interno di globuli microscopici, circondati da una membrana proteica. Una quota importante degli acidi grassi del latte (circa il 65% del totale) è costituita da acidi grassi saturi, ma da rilevare è anche la presenza di acido oleico (monoinsaturo a 18 atomi di carbonio) fino al 26-28%.

Tra i minerali presenti nel latte, oltre al calcio, vanno segnalati il fosforo, del quale il latte rappresenta una buona fonte, il potassio, il magnesio, lo zinco e il selenio. Il latte apporta anche vitamine idrosolubili del gruppo B (riboflavina e B12) e vitamine liposolubili in concentrazioni direttamente proporzionali al tenore lipidico.

Il latte è commercializzato in diversi tipi

- Latte fresco pastorizzato: trattato a 72-78 °C per 15-20 secondi, si conserva fino a 6 giorni in frigorifero (4-6 °C).
- Latte fresco pastorizzato denominato di “alta qualità”: sottoposto ad una pastorizzazione meno aggressiva (72 °C per 15-18 secondi), si conserva fino a 6 giorni in frigorifero.
- Latte microfiltrato pastorizzato: il latte scremato, sottoposto a un processo di microfiltrazione (rimozione fisica delle cellule batteriche) viene pastorizzato, in genere dopo avere reintrodotta la quota li-

pidica separata all'inizio del processo; si conserva fino a 15-18 giorni in frigorifero (4-6 °C).

- Latte pastorizzato a temperatura elevata: trattato con procedimenti che vanno da 90°C per 30-60 secondi a 128°C per 4 secondi; si conserva fino a 15-18 giorni in frigorifero.
- Latte sterilizzato UHT (Ultra High Temperature): trattato da 135 a 150 °C per 2-4 secondi, confezionato in condizioni asettiche; si conserva a temperatura ambiente per almeno 3 mesi.
- Latte delattosato (a basso o trascurabile tenore in lattosio, con un contenuto in lattosio, rispettivamente, < 0,1% e < 0,01% in peso): adatto al consumo da parte di individui intolleranti al lattosio.
- Latte in polvere: ottenuto per essiccazione del latte liquido. Una volta ricostituito, non presenta caratteristiche quali-quantitative sensibilmente differenti dall'alimento originale, purché non sia conservato troppo a lungo.
- Latti arricchiti: è possibile l'arricchimento con proteine, acidi grassi, fibra, vitamine, minerali, per rispondere a specifiche esigenze del consumatore, con opportuna indicazione nella denominazione di vendita.

A partire dall'età di 2 anni è molto importante promuovere il consumo di latte vaccino, soprattutto per il contenuto di proteine digeribili e di calcio, il cui apporto adeguato è essenziale in questa fase della vita. Le linee guida consigliano infatti due porzioni al giorno di latte/yogurt (1 porzione = 125 ml di latte o 125 g di yogurt), una a colazione e una a merenda, per coprire il 50% del fabbisogno di calcio. Il latte vaccino non è invece indicato prima dei 12 mesi di età, soprattutto per le criticità nutrizionali riguardanti l'eccesso proteico e il rischio di carenza di ferro. L'abitudine dei bambini del giorno d'oggi, che assumono il latte solamente fino all'età scolare, per abbandonarlo progressivamente nel corso dell'adolescenza, va quindi contrastata sia in famiglia e sia dal medico.

In gravidanza l'apporto proteico è determinante: sia la carenza che l'eccesso di proteine nella dieta materna (rispetto al 10-15% delle calorie complessive raccomandato dalle linee guida nutrizionali) influen-

zano negativamente il peso del bambino alla nascita. In questo contesto ricoprono un ruolo importante gli alimenti che siano fonti di proteine ad alto valore biologico, come il latte e i derivati. Infine, non bisogna dimenticare che la gravidanza rappresenta un'ottima opportunità per diffondere in modo efficace l'educazione alimentare, e quindi per promuovere l'adesione a una dieta varia ed equilibrata, con importanti implicazioni future per la salute e il benessere sia della donna che della famiglia.

Anche nella terza età, oltre alla grande importanza dell'apporto di proteine e calcio, studi recenti suggeriscono come un'altra sostanza presente nel latte, la nicotinamide riboside, derivata dalla niacina (vitamina B3) agisca sul metabolismo del NAD e sulle sirtuine, proteine coinvolte in diversi processi anti-aging a livello di molti organi, inclusi muscolo, fegato e cervello.

FOCUS: latte vaccino

- Il latte vaccino aumenta il rischio di sovrappeso e obesità? Al contrario consumi più elevati di latte e yogurt sono risultati associati a minore accumulo di grasso corporeo e a minor rischio cardio-metabolico. Una caratteristica estremamente interessante del latte è l'effetto saziante, dimostrato da studi di intervento controllati, con la conseguente minore assunzione di calorie al pasto seguente. Effetto che si manifesta soprattutto se il latte viene consumato come alimento a colazione.
- Il latte vaccino ha un ridottissimo contenuto di IGF-1 e il consumo di latte vaccino influenza solo modestamente i livelli di IGF-1 nell'uomo. Quindi non sembra esistere alcun rapporto tra l'IGF-1 e gli effetti del latte vaccino sulla salute umana.
- Non esistono attualmente motivi, al di fuori delle condizioni di allergia e delle intolleranze sintomatiche al lattosio (queste ultime gestibili peraltro in maniera adeguata scegliendo il latte delattosato) per limitare o bandire il consumo alimentare di latte vaccino.
- Il calcio, riccamente contenuto nel latte, ridurrebbe la proliferazione cellulare, stimolerebbe la differenziazione e l'apoptosi delle cellule della mucosa

gastrointestinale e della mammella e si legherebbe infine agli acidi biliari e agli acidi grassi prodotti dalla fermentazione batterica nel colon, riducendone gli effetti dannosi sulla mucosa.

- Si può escludere un effetto sfavorevole del consumo di latte sul rischio di sviluppare sovrappeso, obesità e diabete di tipo 2.

Nell'alimentazione dello sportivo il latte riveste un ruolo importante, non solo come fonte di liquidi, proteine e minerali, ma anche per il recupero dopo esercizio fisico. Il latte contiene infatti carboidrati semplici (il lattosio, che in quanto disaccaride viene rapidamente assorbito) in quantità simile a quella di molte bevande appositamente formulate per lo sport, che contengono invece in genere glucosio e maltodestrine. Il latte ha inoltre una buona concentrazione di elettroliti, che possono contribuire a ripristinare quelli persi con il sudore durante l'esercizio.

L'intolleranza al lattosio viene spesso confusa dal pubblico con l'allergia al latte, ma si tratta di due fenomeni a patogenesi molto diversa, con conseguenze cliniche pure ben differenti. In ogni caso è importante tenere presente che, non trattandosi di un'allergia ma di un'intolleranza, si è di fronte (nei casi realmente diagnosticati) a una condizione nella quale i sinto-

mi sono dose-dipendenti e pertanto piccole quantità (come quelle che sono rappresentate dagli eccipienti di compresse e farmaci) non danno in genere origine ad alcuna sintomatologia.

Il latte vaccino esce quindi assolto da tanti peccati ed ecco emergere un quadro rassicurante. Il latte vaccino è un alimento con caratteristiche nutrizionali interessanti, che - consumato secondo le indicazioni delle linee guida e nell'ambito di un'alimentazione equilibrata - può facilitare il raggiungimento degli obiettivi nutrizionali di alcuni importante macro- e micronutrienti, in tutte le età della vita.

Il suo consumo regolare si associa al mantenimento dell'abitudine a fare la prima colazione: una consuetudine i cui favorevoli effetti metabolici e sul benessere generale dell'organismo sono ben riconosciuti. Il complesso delle evidenze disponibili nella letteratura scientifica suggerisce inoltre che la larga maggioranza delle associazioni tra consumo di latte e salute sia favorevole. Favorevole, specie nelle prime fasi della vita (ma in realtà per tutto l'arco della vita stessa), appare il rapporto tra consumo di latte (e di prodotti della filiera) e massa ossea. Non esistono attualmente motivi, al di fuori delle condizioni di allergia alle proteine del latte vaccino e all'intolleranza per limitare o bandirne il consumo alimentare.



Se bere latte è un problema

Federica Rota - Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica Pediatrica - Consulente Gruppo Bios SpA

Il latte è un alimento molto buono, saporito e dal gusto invitante e non si nega che per i bambini sia una buona risorsa di calcio e vitamina D, ma per molti individui bere latte è un problema.

L'intolleranza al **lattosio** può colpire sin da piccoli. A soffrirne, in Italia, sarebbe tra il 15 e il 50 per cento della popolazione adulta, percentuale che tocca i massimi livelli al Sud del Paese. Si tratta di un disturbo spesso sottovalutato, soprattutto quando i sintomi, di per sé abbastanza generici (meteorismo, gonfiore intestinale, diarrea) sono di lieve entità. Benché come tutte le intolleranze sia dose-dipendente, basta poco per innescare il disturbo.

L'intolleranza al lattosio è l'incapacità dell'intestino a scindere lo zucchero complesso lattosio (che si trova nel latte di mucca, di capra, di asina oltre che nel latte di donna) in due zuccheri semplici, glucosio e galattosio, che sono assorbibili dall'intestino. Tale incapacità è data dalla mancanza totale o parziale di un enzima, la lattasi, che si trova a livello della superficie delle cellule che rivestono l'intestino. Se non viene digerito, il lattosio che rimane nel lume intestinale viene fatto fermentare dalla flora batterica presente nell'intestino stesso con produzione di gas.

Il quadro clinico che ne deriva è caratterizzato da dolori addominali di tipo crampiforme, meteorismo, distensione addominale, digestione lenta, stanchezza, pesantezza di stomaco, senso di gonfiore gastrico e diarrea, con feci poltacee, acquose, acide (ma in alcuni casi ci può essere anche stipsi) che insorgono da 1-2 ore a poche ore dopo l'ingestione di alimenti che contengono lattosio. Tuttavia tali sintomi non sono specifici: altri disordini possono causare sintomi simili, ad esempio intolleranze verso altri alimenti o additivi alimentari, allergia al Nichel o la sindrome da sovra crescita batterica nel tenue SIBO.

La sintomatologia è differente da paziente a pazien-

te, con manifestazioni di diversa entità e importanza, a seconda del grado di carenza di produzione dell'enzima lattasi. Non vi sono particolari differenze di incidenza fra sesso maschile e femminile. Esistono tre forme: congenita, genetica e acquisita. La diagnosi si basa su due principali metodiche: H2-Breath Test e test genetico. Il test finora più diffuso è l'H2-Breath Test, che valuta la presenza di idrogeno nell'espriato prima e dopo la somministrazione di 20-50g di lattosio, prelevando almeno 6 campioni di aria ottenuti facendo soffiare il paziente in una sacca a intervalli regolari (ogni 30 minuti), per un tempo minimo di 3 ore. Il H2-Breath Test ha buona sensibilità (circa 77,5%) ed una ottima specificità (circa 97,6%). Il test genetico permette di definire la predisposizione all'intolleranza al lattosio studiando la composizione genetica, individuando quindi i soggetti che potrebbero manifestare un deficit enzimatico.

Ciò consente di definire un comportamento alimentare e uno stile di vita adeguato e personalizzato nell'ottica di una medicina curativa e anche preventiva. Il test genetico prevede l'impiego di un tampone buccale per il prelievo della mucosa orale (dalla parete interna della guancia), a partire dal 6° mese dopo la nascita. Il test genetico manifesta un'elevata sensibilità (97%) e specificità (95%). Essendo un test semplice e non invasivo, è di facile esecuzione anche nel bambino, in cui il Breath test può risultare di difficile effettuazione. Un test positivo permette di discriminare se si tratta di una forma primaria o secondaria di intolleranza al lattosio.

L'unica terapia è l'esclusione dalla dieta degli alimenti contenenti lattosio per un periodo variabile, di almeno 3-9 mesi, con successiva reintroduzione di piccole quantità crescenti valutando il livello di tolleranza raggiunto, questo in caso di intolleranza al lattosio secondaria. Se si è intolleranti in forma primaria, quindi genetica, gli alimenti contenenti lattosio devono essere



esclusi dalla dieta in modo permanente.

Bisogna stare molto attenti alle fonti nascoste di lattosio in quanto tale sostanza è usata frequentemente nei farmaci, integratori e dall'industria alimentare come conservante e addensante, soprattutto nel prosciutto cotto, nelle salcicce e negli insaccati in genere. Anche molti cibi precotti e alcuni tipi di pane in cassetta possono contenere lattosio. Il consiglio migliore, quindi, è quello di leggere sempre bene le etichette. Avere l'intolleranza al lattosio non vuol dire necessariamente rinunciare a tutti gli alimenti che contengono latte. Oggi esistono in commercio latti privi di lattosio (delattosati), perché trattati dall'industria alimentare o perché arricchiti di *Lactobacillus acidophilus*, un batterio che digerisce il lattosio. Esiste un lungo elenco di formaggi, per lo più stagionati, dove la presenza del lattosio di per sé è quasi del tutto se non addirittura assente, come pecorino, parmigiano, provolone, grana e altri formaggi stagionati.

È molto importante differenziare l'intolleranza al lattosio dall'allergia alle proteine del latte vaccino. Allergie e intolleranze sono due disturbi spesso confusi a causa di alcuni sintomi per certi versi sovrapponibili, ma con caratteristiche ben distinte. L'allergia alimentare, è una reazione avversa a cibo mediata dal siste-

ma immunitario e i sintomi, caratterizzati da orticaria, angioedema, eczema, vomito, diarrea, ipotensione fino anche allo shock anafilattico, sono spesso scatenati dall'assunzione anche di piccole quantità dell'alimento responsabile.

L'intolleranza alimentare, invece, agisce in relazione alla quantità di alimento ingerito con un fenomeno di accumulo di cosiddette tossine nell'organismo. La prevalenza dell'allergia alimentare, cioè di quella quota di reazioni avverse ad alimenti che hanno alla base un meccanismo immunologico, è circa il 6% in età pediatrica e il 3,7% negli adulti.

Il latte, le uova, le arachidi, il pesce, la soia e il frumento sono responsabili di circa il 90% delle reazioni allergiche ad alimenti in età pediatrica. L'iter diagnostico in caso di sospetta reazione avversa ad un alimento inizia con un'accurata storia clinica e con l'esame obiettivo e poi prosegue con esami specifici di primo, secondo e terzo livello.

In sintesi, la diagnosi di allergia e/o intolleranza alimentare si deve effettuare con procedure scientifiche per fornire informazioni adeguate alla famiglia, evitare false malattie, stati di ansia o diete nutrizionalmente sbilanciate per il bambino, attuando così una terapia corretta ed efficace.

SELECTA

Riflessione e risposta: dove collocarsi?

*Ci sono due diversi tipi di persone nel mondo, coloro che vogliono sapere,
e coloro che vogliono credere.*

Friedrich Nietzsche

Non è facile, ma forse possibile

*Rendi cosciente l'inconscio, altrimenti sarà l'inconscio a guidare la tua vita
e tu lo chiamerai destino.*

Carl Gustav Jung

Senza pietà

Il matrimonio è la causa prima del divorzio.

Groucho Marx

Inchiniamoci

La verità è tanto più difficile da sentire quanto più a lungo la si è taciuta.

Anna Frank (dal "Diario")

Da scrivere sulla porta di ogni aula scolastica

Se la conoscenza può creare problemi, non è con l'ignoranza che possiamo risolverli.

Isaac Asimov



Altire del Golan (Israele)
Quando l'uomo trasforma l'orrore in Arte (foto di D. Vinci)

R

VIAGGIARE INFORMATI



Una delle abitudini mattutine, appena alzati, è quella di ascoltare il giornale radio. Una rubrica molto apprezzata è “viaggiare informati”, notiziario con il quale gli ascoltatori vengono aggiornati sullo stato del traffico e altre condizioni che possono rendere più agevoli e tranquilli gli spostamenti (scioperi, tempo atmosferico, blocchi temporanei delle strade, etc.).



Questo per l'Italia, da Nord a Sud. Ma qualcosa di analogo sarebbe auspicabile spostando l'asticella sul concetto di sicurezza nei viaggi internazionali, sicurezza ovviamente non legata al volo o alla qualità delle linee aeree (dato comunque di non secondaria importanza), ma proprio alle caratteristiche del territorio nel quale si va in vacanza o a lavorare. Non ci vuole molto per girare il mondo o per percorrere grandi distanze: in prima approssimazione 24 - 36 ore.

I voli low cost hanno reso accessibile il mezzo aereo sostanzialmente a tutti e, con progressione in crescita costante, sono sempre più numerose le persone che intraprendono anno dopo anno viaggi internazionali, anche in Paesi che non conoscono e che sono in aree economicamente depresse (la vecchia definizione di paesi in via di sviluppo oggi sembra un po' ambigua).

Si tratta ormai di centinaia di milioni di persone che si spostano e che, sotto il profilo epidemiologico e infettivologico, tenuto conto delle grandi distanze percorse e della velocità degli spostamenti, hanno

un rischio significativo di ammalarsi e di diventare un veicolo di infezione per altre persone dopo il ritorno a casa. Una costante diffusione di messaggi si è ormai imposta proprio alla luce di questa realtà e in generale ogni persona che si appresta a viaggiare dovrebbe diventare consapevole sui rischi che corre la propria salute. È comunque un compito arduo diffondere in tempo reale le notizie sulla diffusione di malattie trasmissibili, ma esistono siti ottimi, in sede nazionale e internazionale, che forniscono informazioni corrette e ben delineate (Organizzazione Mondiale della Sanità, CDC di Atlanta, MMWR etc.), soprattutto aggiornate nel tempo. D'altro canto il turismo, con i suoi pregi e difetti, non ha più un andamento stagionale e mete di viaggio sono sostanzialmente proposte in ogni mese dell'anno.

Talora le decisioni vengono prese da viaggiatori improvvisati per utilizzare proposte economicamente convenienti e la prospettiva di una partenza rapida e imprevista, con gli aspetti psicologici di una vacanza inattesa, fa dimenticare alcuni punti di necessaria prudenza.

In questo periodo dell'anno, quando per esempio, paesi tropicali o in America Latina, si prospettano opportunità vacanziera vantaggiose, abbiamo ritenuto utile esporre alcuni punti su due patologie di non secondaria importanza, provocate da virus che in Europa non spaventano molto ma che hanno una distribuzione mondiale e sono in grado di provocare diversi problemi: il Chikungunya e lo Zika virus.

In generale le autorità sanitarie si giovano delle informazioni territoriali che osservatori opportuni rendono possibili in tempi abbastanza ristretti, e hanno lo scopo di difendere dai contagi isolando i possibili focolai di infezione o avendo consapevolezza delle precarie situazioni igienico-sanitarie dei Paesi esaminati.

Ma se per molte malattie infettive [non tutte] il rischio può essere ridotto con ovvie precauzioni di profilassi e grazie ai vaccini noti, è d'altra parte fondamentale che l'informazione venga diffusa a livello capillare, individuale, sia per evitare che una malattia infettiva contratta si trasmetta ad altre persone, sia per la cura stessa del viaggiatore incauto.

Chikungunya

Vincenzo Russo - Medico Chirurgo Specialista in Medicina Interna e Malattie Infettive - Consulente Gruppo Bios SpA



Chikungunya è una malattia infettiva, virale acuta, febbrile che si manifesta con una sintomatologia simile a quella indotta da altri arbovirus quali Dengue o Zika. Chikungunya nella lingua africana swahili significa “*ciò che curva o contorce*”, indica in quella lingua le posizioni antalgiche per alleviare il dolore causato dalle artro-mialgie e nevralgie che caratterizzano il quadro morboso. Già nel 1779 veniva descritta in Indonesia un’epidemia di “febbre spaccaossa” attribuibile oggi al virus Chikungunya.

Nel 1952 è avvenuta la prima descrizione del virus Chikungunya a seguito di numerosi casi in Tanzania, lungo le coste del lago Vittoria, e nelle savane al confine con il Kenya. Negli ultimi 50 anni ad intervalli di 2-3 anni sono state documentate numerose epidemie sia in Africa, soprattutto nelle regioni sud sahariane, sia in Asia, India, Sud-Est asiatico e nel-

le isole del Pacifico. Nel 2004 fu segnalato in Kenya con diffusione alle isole Comore, dove si verificarono 5000 casi. Tra il 2005 e 2006 epidemia nelle isole dell’Oceano Indiano, in particolare nell’isola di Réunion con oltre 300.000 casi e 237 decessi; in seguito fu interessata anche l’India con oltre 1,5 milioni di casi. Sempre dal 2005 segnalazioni anche nell’America Latina. In tutte queste il virus responsabile della Chikungunya è stato spesso associato al virus della Dengue; entrambi infatti appartengono alla famiglia degli arbovirus (Togavirus) così come il virus Zika di cui oggi si parla a causa delle epidemie nell’America Latina e responsabile della microcefalia neonatale. Dal 2007 l’infezione è comparsa anche in Italia con l’esordio in Emilia-Romagna dove sono stati segnalati 200 casi autoctoni.

La trasmissione, la diffusione ed il mantenimento

del virus Chikungunya dipende da un vettore specifico, la zanzara del genere *Aedes* che comprende numerose famiglie di zanzare. Nel dettaglio sono da ricordare le più importanti: l'*Aedes Aegypti* e la *Polynesiensis* le quali determinano epidemie nei centri urbani utilizzando prevalentemente serbatoio umano; l'*Aedes Albopictus* nelle zone temperate dell'Europa (zanzara tigre), negli USA ed in Oriente, la *Culex* presente nel sud del bacino del Mediterraneo, la *Africanus* nelle savane e nelle aree silvestri tropicali ed equatoriali dell'Africa. Nelle aree tropicali ed equatoriali, così come negli ambienti rurali in genere, i serbatoi prevalenti interessano numerose specie animali, scimmie (babuini), i cercopitechi, i piccoli mammiferi, i roditori ecc.

Questo contribuisce alla diffusione e al mantenimento della malattia. Nell'*Aedes Aegypti* inoltre si è dimostrata anche la trasmissione verticale diretta tra la zanzara madre e la larva figlia, mentre non è stata dimostrata fortunatamente nell'*Aedes Albopictus* nel bacino del Mediterraneo: ciò riduce la possibilità di diffusione ed attecchimento del virus mediante questo vettore nelle aree temperate dell'Europa.

Situazione epidemiologica attuale in Italia ed Europa

Il 07.10.2017 Il Ministero della Salute riporta 282 notifiche di casi di Chikungunya in Italia, 156 certi sierologicamente confermati e 126 probabili. Le Regioni interessate sono soprattutto il Lazio con i Comuni di Anzio e Roma con 242 casi confermati e probabili, la Regione Calabria con la località di Guardavalle Marina in Provincia di Cosenza con 33 casi. La Regione Marche e la Regione Emilia Romagna hanno notificato altri 7 casi, tutti con storie di viaggi recenti nei Comuni di Anzio e Guardavalle Marina. Sono stati inoltre notificati in Germania e Francia altri due casi di Chikungunya con storie di recenti viaggi ad Anzio e Roma.

In Francia, a fine agosto, sono stati anche segnalati 7 casi certi o probabili, tutti residenti in una località urbana nel Sud della Francia dove la zanzara *Aedes Albopictus* si è stabilmente insediata. Le Autorità locali francesi considerano prevedibili questi episodi nei mesi estivi quando le condizioni ambientali e climatiche

sono favorevoli.

Comunque il rischio che si verifichino nuovi focolai di trasmissione locale di Chikungunya nell'Unione Europea è attualmente considerato moderato, poiché il virus di questa malattia, endemica in vaste aree tropicali e subtropicali, giunge prevalentemente da quelle aree con l'arrivo di viaggiatori portatori e "serbatoi" di virus.

Nel Gennaio del 2017 l'OMS ha sottolineato come, fin dal 1990, si sia registrata in numerose regioni con clima temperato, la diffusione delle zanzare invasive, l'*Aedes Albopictus* e l'*Aedes Aegypti*, vettori di arbovirus quali Chikungunya, *Dengue* e *Zika* virus (in Europa solo *Aedes Albopictus*) e che la diffusione di questa specie sia legata ad una combinazione di fattori tra cui l'urbanizzazione, i fattori climatici (aumento della temperatura), i flussi migratori e la globalizzazione in genere.

È contagiosa? No, la malattia si trasmette all'uomo esclusivamente attraverso la puntura della zanzara infetta. Nelle aree tropicali o equatoriali è ammessa la possibilità del contagio interumano nelle grandi epidemie dove si verifica un elevato numero di serbatoi e vettori infetti (umani o animali e zanzare). In questo caso si ammette la possibilità di contagio anche attraverso le goccioline di Flugge e i liquidi biologici. Normalmente la trasmissione avviene se ci sono tre fattori contemporaneamente: il **virus** (*Arbovirus*), il **vettore** (la zanzara *Aedes*) e il **serbatoio** (uomo o altra specie).

In Italia attualmente esiste un solo vettore, l'*Aedes Albopictus* femmina (zanzara tigre), il quale ha invaso progressivamente quasi tutte le regioni italiane. Questa infetta l'uomo con la sua puntura dopo essersi in precedenza infettata da un altro soggetto attraverso una precedente puntura. Fino a qualche decennio fa in Italia era segnalata anche la specie *Aegypti*, mentre oggi fortunatamente sembra scomparsa; alla presenza questa specie, capace di trasmettere il virus *Zika*, si potrebbero attribuire in casi di microcefalia neonatali verificatisi in Italia.

Nei Paesi delle aree tropicali ed equatoriale il virus trova invece il suo vero habitat naturale per il clima caldo-umido e le condizioni igienico-sanitarie ed

ambientali. Questo determina un numero elevato di soggetti infettati (umani o animali) sintomatici, paucisintomatici e sani. Il numero assoluto dei portatori è certamente sottostimato sia perché asintomatici, sia per la mancanza di kit diagnostici. Tra le varie specie di *Aedes* alcune prediligono i centri urbani, altre le aree rurali o l'interno delle abitazioni. In ogni caso, come tutte le zanzare, pungono più facilmente nelle prime ore del mattino o la sera al crepuscolo.

La globalizzazione favorisce la diffusione sia con il trasporto di oggetti vari contenenti uova e larve mediante navi, camion, autovetture o treni, sia con lo spostamento di migliaia di soggetti portatori di virus dai paesi tropicali a quelli temperati della zanzara tigre.

La zanzara tigre è attiva tutto l'anno nelle zone tropicali ed equatoriali. Favorita dal clima costante caldo-umido, si sta rapidamente adattando al clima temperato delle nostre zone depositando in inverno le uova che si schiudono in primavera con l'arrivo del caldo, riprendendo la forma larvale ed adulta. La zanzara adulta in Italia è attiva da marzo ad ottobre.

Un accenno alle abitudini della zanzara tigre. Predilige le aree urbane e i numerosi ospiti umani su cui pasteggiare; le femmine depongono le uova soprattutto sulle pareti dei contenitori, sottovasi, grondaie, vecchi copertoni ecc. soprattutto se ristagna l'acqua. Le uova depositate resistono alla siccità anche per sei mesi ma hanno la necessità della presenza dell'acqua per schiudersi ed iniziare il ciclo larvale; non ha la possibilità di trasmissione "verticale" del virus alla propria larva.

La zanzara tigre ha un limitato raggio di azione, circa 200 metri, nell'ambito del quale svolge ogni sua attività, vive da 15 a 30 giorni; inoltre il tempo di replicazione del virus nelle ghiandole salivari della zanzara femmina è di circa 10 giorni. Tutto questo ha limitato fino ad oggi la diffusione della Chikungunya in Italia.

È importante la bonifica dei luoghi evitando ristagni d'acqua a partire dai propri balconi e giardini. Esistono per questo regolamenti comunali e condominiali che obbligano alla disinfezione degli ambienti.

Sintomatologia

Dopo un periodo di incubazione che varia da 3 a 10

giorni che segue la puntura della zanzara, l'esordio della malattia è caratterizzato da febbre, cefalea, astenia artro-mialgie e le nevralgie che limitano i movimenti; le artralgie, in genere, non si accompagnano a versamenti articolari o a sinoviti. La febbre scompare entro una settimana, ma può occasionalmente ricomparire con andamento bifasico, come in molte altre forme virali, associata anche ad eruzioni cutanee pruriginose maculo-papulose o rubeoliformi.

Caratteristica è la durata delle artralgie che può persistere anche per settimane. Rare le complicanze neurologiche, soprattutto nella prima infanzia con crisi convulsive, rare le meningo-encefaliti, le miocarditi e le sindromi emorragiche che sono presenti soprattutto nelle epidemie asiatiche e generalmente associate a coagulazione intravasale disseminata (da ricordare che la sindrome emorragica è più frequente nella *Dengue*).

La sintomatologia ha generalmente un decorso benigno e spontaneamente si autolimita in pochi giorni; la mortalità è bassa: 0.4% soprattutto a carico delle categorie più deboli: soggetti defedati, anziani, trapiantati ecc.

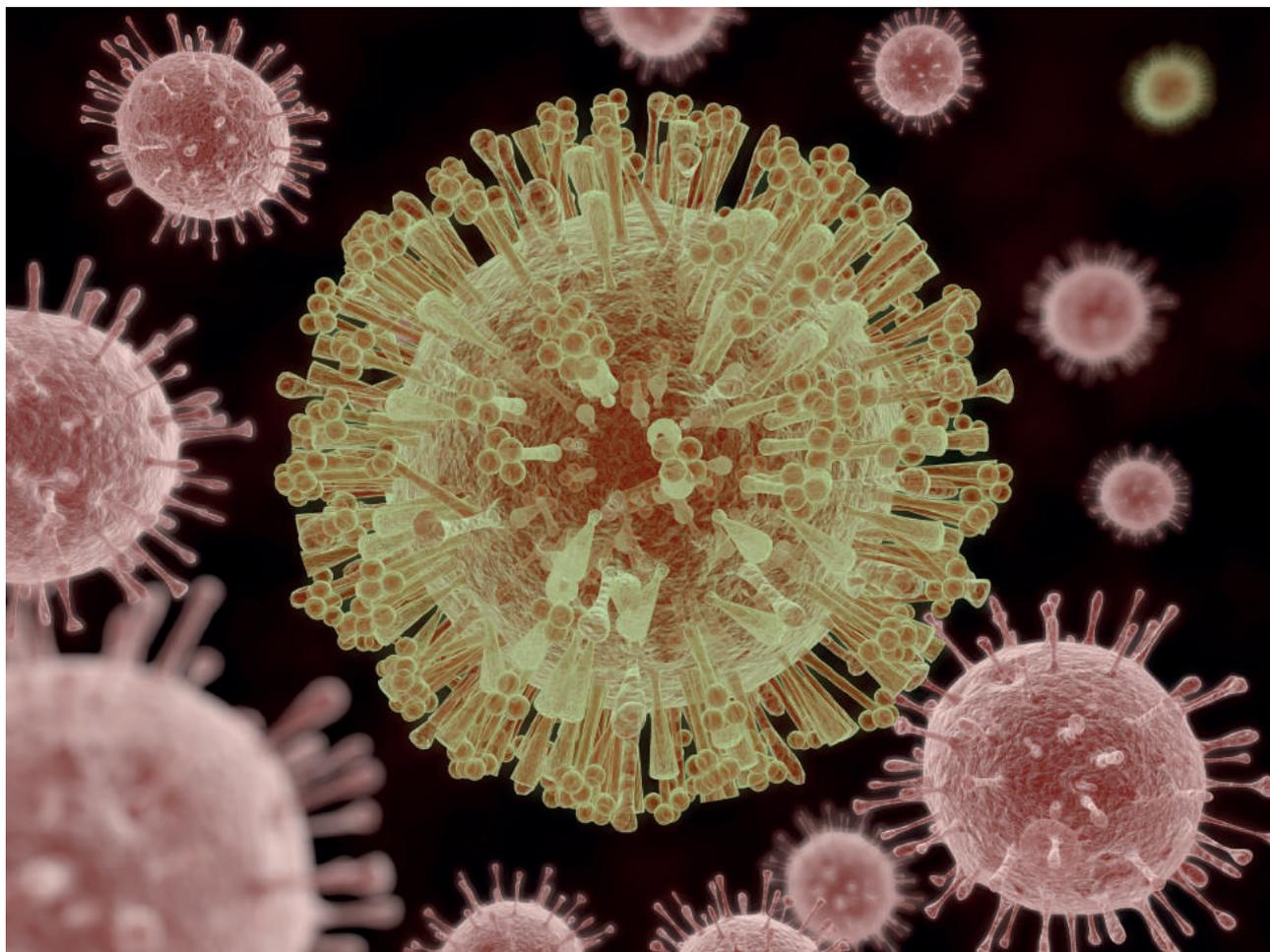
Diagnosi e terapia

- Test sierologici: utilizzati l'inibizione all'emoagglutinazione indiretta e la neutralizzazione senza la possibilità di differenziare la classi anticorpali IgG ed IgM, per tale metodo è necessario monitorare la curva anticorpale con due campioni, uno in fase acuta e l'altro nel periodo di convalescenza. Oggi si usano prevalentemente tecniche ELISA e l'immunofluorescenza con possibilità di identificare le IgM ed le IgG specifiche.
- Metodi molecolari: real time PCR, RT-PCR, Nested-PCR con ricerca del genoma virale nel sangue periferico.

Non esistono attualmente farmaci antivirali specifici, il virus viene progressivamente neutralizzato ed eliminato dalle difese immunitarie dell'organismo, pertanto la terapia è sintomatica per la fase acuta (antipiretici, analgesici ecc) e per la fase protratta se persistono artro-mialgie e nevralgie.

Il virus Zika

Giuseppe Luzi - Prof. Ass. di Med. Interna - Spec. Allergologia Imm. Clinica e Malattie Infettive - Consulente Gruppo Bios SpA



Il virus Zika (ZIKV) è un virus a RNA della famiglia *Flaviviridae*. È stato isolato per la prima volta nel 1947 in Uganda, da un primate. Prende nome dalla foresta Zika, che è un'ampia riserva naturale in prossimità di Entebbe. Dal 2010 sono stati segnalati casi di patologia virus correlata in vari continenti e singoli episodi anche in Europa. Si è trattato di persone reduci da viaggi in zone tropicali. Clinicamente si parla di febbre Zika. Il virus responsabile è strettamente correlato ad altri virus (dengue, febbre gialla, encefalite del Nilo Occidentale, encefalite giapponese). Vengono trasmessi con punture di insetto (*arthropod borne viral disease*).

Il vettore è rappresentato dalle zanzare del genere *Aedes*, che comprendono *Aedes aegypti* (vettore ori-

ginario, nota anche come zanzara della febbre gialla) e *Aedes albopictus* (più conosciuta come zanzara tigre e diffusa anche in Italia). Queste zanzare sono inoltre responsabili della trasmissione della dengue, della chikungunya e della febbre gialla.

Il periodo di incubazione varia generalmente da 3 a 12 giorni. La maggior parte delle infezioni non si accompagna a definita sintomatologia clinica. Quando i sintomi compaiono sono piuttosto lievi e di solito non vanno oltre i 7 giorni. Eccezionale il ricovero in ambiente ospedaliero. Il virus può essere trasmesso, oltre che dalla puntura di zanzare infette, per via sessuale e dalla madre contagiata al feto durante la gravidanza o anche in prossimità del parto. Clinicamente si osservano eritemi maculo-papulari con profonda

astenia, talora artralgie, dolori muscoli, congiuntivite (non a carattere purulento). Le manifestazioni cutanee si osservano all'inizio sulla faccia e poi tendono ad estendersi sul corpo. Più rari i sintomi gastro-intestinali. La diagnosi differenziale può non essere immediata e va fatta, in prima approssimazione, nei confronti di dengue e chikungunya, tenendo presente che possono anche esserci coinfezioni di entrambi i patogeni.

Un punto chiave dell'infezione da virus Zika riguarda la gravidanza: è noto, anche per l'ampia diffusione che ne è stata data dai mass media, che l'infezione da virus Zika contratta durante la gravidanza può dare luogo a gravi anomalie cerebrali nel feto. Si possono manifestare anomalie cerebrali congenite, inclusa la microcefalia, ed altre malformazioni che definiscono la sindrome congenita da virus Zika. La trasmissione può verificarsi durante la gravidanza (trasmissione congenita) e in vicinanza del parto (trasmissione perinatale).

Il patogeno Zika ha caratteristiche neurotropiche e agisce direttamente sullo sviluppo fetale con infezione diretta del cervello o con infezione per via placentare. Oltre alla microcefalia sono segnalati, nel feto altri danni: anomalie del cervello, difetti degli occhi, perdita di udito, difetti degli arti.

Chi si deve sottoporre al test per sospetto di infezione Zika? Chi vive o ha viaggiato in territori a rischio e chi ha avuto rapporti sessuali non protetti con un partner che vive o abbia viaggiato in aree territoriali che hanno rischio di Zika. Prima del 2015 la segnalazione di Zika era nota in Africa, Sud Est Asiatico e isole del Pacifico. Attualmente il rischio di contagio si è esteso in molti altri territori.

L'infezione da virus Zika può essere contratta dopo la nascita? Sì. Soprattutto attraverso la puntura di zanzare del genere *Aedes* (in Italia, in particolare, da *Aedes albopictus*). I bambini devono essere costantemente protetti ricorrendo a zanzariere delle quali dovrebbero essere dotati passeggini e carrozzine.

Il virus Zika causa microcefalia nel neonato? Dopo una prima fase di incertezza sul rapporto tra virus e danno cerebrale ora sappiamo che se il contagio si

verifica in gravidanza si ha un altissimo rischio, circa 50 volte più alto, che si sviluppi una microcefalia nel nascituro.

Le istituzioni nazionali hanno elaborato documenti efficaci di informazione e prevenzione? Sì. In particolare sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità è possibile avere informazioni aggiornate. Come viene riportato nell'aggiornamento al 27 luglio 2017 (EpiCentro-ISS): l'obiettivo principale di queste raccomandazioni consiste nel fornire le indicazioni per la sorveglianza, la gestione clinica e il follow-up dei bambini con sindrome congenita da virus Zika.

Tutte le informazioni relative alle attività di monitoraggio, sorveglianza, gestione della patologia nelle gravide, comunicazione del rischio, strutture di riferimento, mappa della diffusione del virus a livello internazionale e misure di prevenzione sono riportate nel "Piano Nazionale di sorveglianza e risposta alle arbovirosi trasmesse da zanzare (*Aedes sp.*) con particolare riferimento ai virus Chikungunya, Dengue e Zika - 2017" e sui siti del Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=237&area=Malattie_trasmesse_da_vettori_e_dell'Istituto_Superiore_di_Sanita_www.iss.it/arbo."

Esiste un rapporto tra virus Zika e altre patologie neurologiche, anche nell'adulto? Sì. In particolare si tratta della sindrome di Guillain-Barré (dai medici francesi che la descrissero nel 1916), radicolopolinevrite acuta (*AIDP, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*) che si manifesta con paralisi progressiva agli arti ad andamento disto-proximale (vengono colpite prima le gambe e poi le braccia). L'esito può essere letale quando vengono colpiti i muscoli respiratori e si ha il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo. In generale questa sindrome può avere all'origine un'infezione e, nei casi più sfortunati, manifestare un andamento progressivo rapidissimo, in alcune ore, che necessita una diagnosi rapida e un trattamento con immunoglobuline per via endovenosa ad alte dosi. Il recupero può essere totale, senza esiti. La sindrome è la causa più frequente di paralisi acuta nella specie umana, senza essere cau-

sata da un trauma scatenante. Da varie osservazioni riferite a un'indagine in Polinesia veniva riportato come la maggior parte delle persone con la questa sindrome avessero riferito di aver sofferto i sintomi dell'infezione da virus Zika (febbre, rash cutaneo, congiuntivite, dolori muscolari e articolari, debolezza, etc) circa 5 - 7 giorni prima dell'inizio dei disturbi neurologici e tutti avevano nel sangue gli anticorpi legati alla presenza di Zika.

Secrezioni genitali e virus Zika, come stanno le cose? Da un aggiornamento CDC del settembre 2017 si riporta che il virus si trova nelle secrezioni genitali, sperma e fluidi vaginali. Si ritiene che Zika possa restare nello sperma più a lungo rispetto agli altri liquidi organici (vaginali, urine, sangue). Frammenti di RNA sono stati osservati fino a 188 giorni dopo la comparsa dei sintomi nelle secrezioni spermatiche.

In caso di gravidanza, come regolarsi? Tutte le donne gravide che si recano in centri prenatali devono essere interrogate sulla possibile esposizione al virus prima o durante la gravidanza. In particolare, per quanto riguarda l'esposizione al contagio, si deve considerare il periodo di 6 settimane prima dell'ulti-

ma mestruazione o un tempo di 8 settimane prima del concepimento. Egualmente importante sottolineare se c'è stata attività sessuale senza profilattico con un partner che ha viaggiato o vive in area a rischio Zika.

Microcefalia sindrome congenita da virus Zika: conclusioni? Basate su rigorose peer-reviewed analisi il CDC e altri partner di ricerca internazionali hanno concluso che il virus Zika contratto durante la gravidanza è causa di microcefalia e di altri gravi difetti cerebrali. La microcefalia alla nascita non è un necessario carattere della variante congenita. Quando la circonferenza del capo è normale possono esserci comunque altre anomalie nel contesto della medesima sindrome.

Uomini e donne con possibile esposizione a Zika: come regolarsi? Chi è stato con un partner in area a rischio deve usare il profilattico o non avere attività sessuale e, in particolare, se il viaggiatore è femmina considerare il periodo di 8 settimane dopo il viaggio e la comparsa di sintomi; se il viaggiatore è maschio considerare almeno 6 mesi dopo il viaggio o la comparsa di sintomi. Per chi vive in area a rischio usare condom o astenersi da attività sessuale.

Diffusione di virus Zika in America Latina



- International areas and US territories**
- Areas with risk of Zika infection (below 6,500 feet)*
 - Areas with low likelihood of Zika infection (above 6,500 feet)*
 - Areas with no known risk of Zika infection

*Mosquitoes that can spread Zika usually live in places below 6,500 feet. The chances of getting Zika from mosquitoes living above that altitude are very low.

P

PREVENZIONE

Virus che colpiscono il cuore: non solo influenza

Giovanni Truscelli - Specialista in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare - Consulente Gruppo Bios SpA

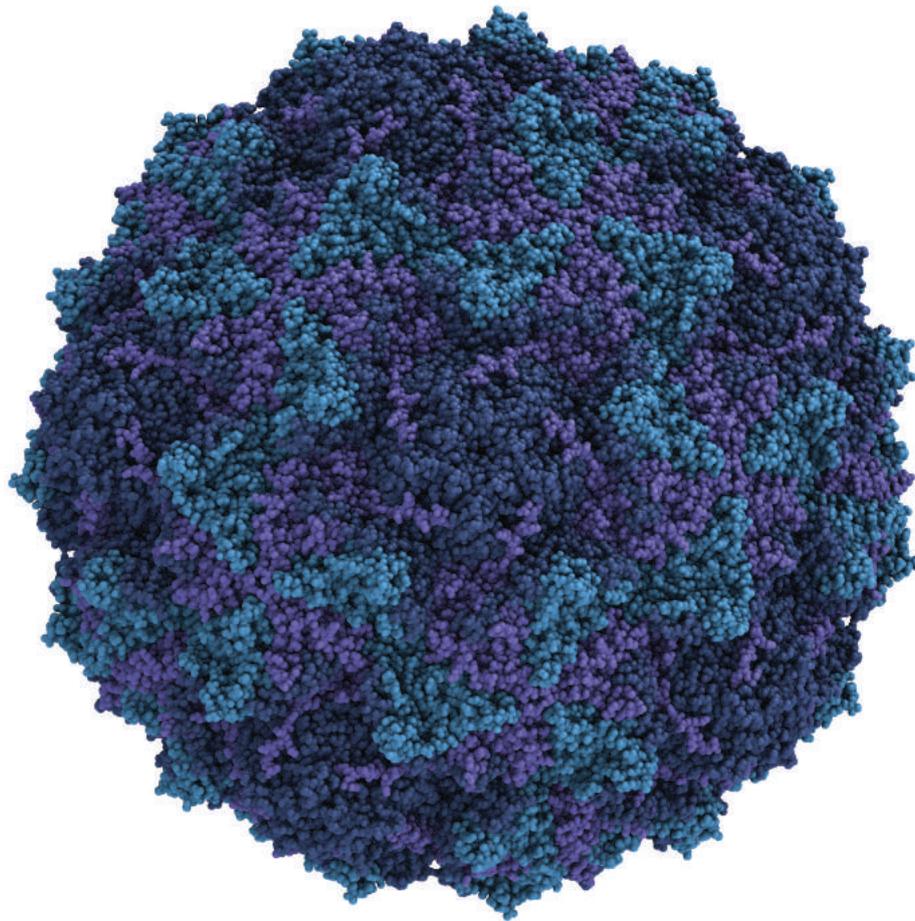
L'influenza colpisce dai 3 ai 5 milioni di persone l'anno causando fino a 300.000 morti ^[1]

L'immaginario collettivo associa il processo infettivo a un coinvolgimento respiratorio accompagnato da artralgia, nausea, vomito e febbre. Purtroppo, molte persone non sono consapevoli che gli stessi virus influenzali possono danneggiare anche il cuore o esacerbare una preesistente patologia cardiovascolare.

Già agli inizi del XIX secolo alcuni anatomopatologi avevano postulato un legame tra il riscontro autoptico di una cardiomiopatia ed alcune infezioni respirato-

rie consensuali all'exitus. Ad ogni modo, solo nel 1970 si è dimostrata chiaramente questa eziopatogenesi mediante l'uso diagnostico della biopsia endomiocardica nei pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca acuta.

I Cocksackie virus sono i patogeni maggiormente responsabili. Con minore frequenza troviamo gli Echovirus e gli Enterovirus che, con i precedenti, condividono l'appartenenza alla famiglia dei Picornaviridae; infine abbiamo gli Orthomyxovirus e gli Adenovirus.



Coxsackie virus

L'infezione cardiaca segue una progressione standard [2]. Il virus penetra nel nostro organismo mediante il tratto respiratorio o l'apparato digerente e, nei primi tre giorni, inizia a replicarsi. La viremia sistemica, ematica o linfatica, causa la comparsa della sintomatologia influenzale e scatena la risposta immunitaria innata. Tra il 4° ed il 7° giorno si potrebbe manifestare l'interessamento cardiaco [3] in circa il 10 % dei casi [4].

Infatti, una iniziale infiammazione dei foglietti pleurici che rivestono il polmone può estendersi per continuità al pericardio, che avvolge il cuore, e successivamente al sottostante muscolo cardiaco (miocardio). Tuttavia, alcuni virus possono colpire direttamente il miocardio per il loro tropismo. In tal caso, senza una preliminare infiammazione pericardica, essi causerebbero una miocardite.

Questa infiammazione muscolare è il risultato di numerosi fattori. Da un lato, troviamo la patogenicità del microorganismo che penetra nella cellula cardiaca (cardiomiocita) per replicarsi ed estendere sia l'infezione che il danno alle altre cellule contigue. Dall'altro, gioca un ruolo chiave la risposta del nostro organismo caratterizzata dalla produzione di citochine infiammatorie e dalla presentazione sulla superficie cellulare infettata tanto di componenti dell'involucro virale ("epitopi") che di recettori chiamati ICAM.

Questi meccanismi molecolari tentano di arginare il patogeno responsabile a discapito di un'amplificazione della risposta immunitaria acquisita.

La persistenza nel tempo dei processi infiammatori

conduce all'ulteriore danneggiamento della funzione-muscolare cardiaca.

Come supporre di aver contratto “l'influenza cardiaca”?

Bisognerebbe fare attenzione all'accentuarsi del respiro corto, soprattutto se accompagnato a palpitazioni, dolori precordiali che si accentuano sia con gli atti del respiro come pure con i cambiamenti della postura.

Alla comparsa dei sintomi: “cosa fare”?

Eseguire, quanto prima, una valutazione cardiologica attenta ed integrata da un ECG, un ecocardiogramma-color-Doppler e da eventuali altre indagini laboratoristiche e strumentali che lo specialista consiglierà caso per caso.

Il fine sarà quello di far percorrere al paziente un percorso diagnostico e terapeutico personalizzato ed appropriato.

Quali sono le complicanze?

A volte i processi infettivi sono paucisintomatici, misconosciuti ed autolimitanti. Tuttavia, di fronte a un dolore toracico che si accentua con gli atti del respiro quanto più precocemente si fa diagnosi tanto minori saranno le conseguenze e i postumi legati alla infiammazione e alla sua estensione muscolare cardiaca.

In generale, se il processo rimane localizzato esclusivamente ai foglietti pericardici, all'esterno del cuore, siamo di fronte ad una pericardite. Una terapia anti-infiammatoria per un tempo appropriato e nelle dosi ottimali, in relazione al soggetto ed alle comorbidità, riesce a contrastare il processo flogistico e riduce la possibilità di postumi.

Viceversa, l'estensione al miocardio, la cosiddetta “miocardite”, necessita di un ricovero per le gravi complicanze che potrebbero manifestarsi: insufficienza cardiaca acuta, aritmie, ecc.

In assenza di una precoce terapia l'infezione tende più facilmente a cronicizzare e ad evolvere, nel tempo, nella cardiomiopatia dilatativa.

Che cos'è la “miocardipatia dilatativa”?

Come dice la parola stessa, questa è caratterizzata

da un progressivo ingrandimento delle cavità cardiache per un processo dinamico di continua distruzione, riparazione e rimodellamento anatomico.

Tecniche di cardiologia molecolare dimostrano che i triggers di base sarebbero [2]:

- la *persistenza virale*, sia nei cardiomiociti che nel sistema “scheletrico” del cuore, in grado di far perdurare la risposta immunitaria acquisita, l'infiammazione ed i relativi meccanismi del danno cellulare;
- la *morte cellulare programmata del cardiomiocita* (apoptosi) indotta dopo l'infezione virale mediante l'attivazione di alcuni geni o l'aumento della sintesi delle citochine infiammatorie;
- una *risposta autoimmune* diretta contro alcune proteine presenti sulla superficie cardiomiocitaria che verrebbero scambiate “erroneamente” per elementi patogeni dell'involucro virale;
- l'*infezione virale endoteliale* del microcircolo coronarico in grado di favorire spasmo, necrosi e successiva fibrosi muscolare.

Pertanto, man mano che le cavità cardiache aumentano i propri volumi, i pazienti sviluppano astenia ed affanno, dapprima per sforzi di media entità e successivamente anche a riposo. Non raramente, il paziente si rivolge al cardiologo solo in questa fase.

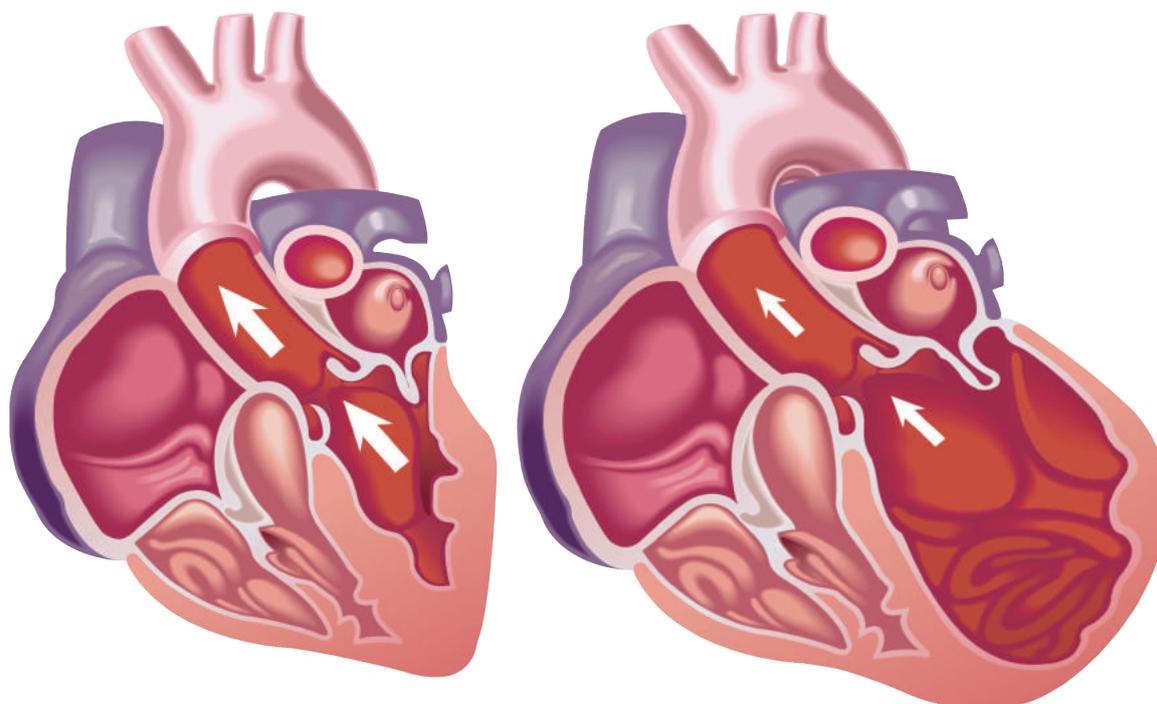
“L'influenza cardiaca” si può prevenire?

Sì. La prevenzione è possibile.

Nella società *dinamica* in cui viviamo, *prevenire* significa prima di tutto *fermarsi* a riflettere su noi stessi e sul dono più prezioso che tutti abbiamo ricevuto: la vita.

In questa dimensione, non può trovare giustificazione né la trascuratezza verso i consigli che le campagne di screening raccomandano né la disattenzione verso i segnali che il corpo ci invia.

Senza allarmismi, coloro che sono “sani” potrebbero ammalarsi e sono invitati a non sottovalutare l'insorgenza dei sintomi suggestivi di coinvolgimento cardiaco, specie se si manifestano o persistono a seguito di forme simil-influenzali. Una diagnosi precoce è in grado di cambiare la storia naturale della malattia.



Miocardipatia dilatativa

Dall'altro lato, sono più a rischio di ammalarsi coloro che sono defedati per l'età o per la presenza di altre patologie (diabete, insufficienza renale) come pure i pazienti affetti da disturbi cardiovascolari già presenti. Per questi pazienti ad elevato rischio, le società scientifiche internazionali e le linee guida sullo scompenso cardiaco ^[5] consigliano la profilassi con vaccino antiinfluenzale e antipneumococcico, al fine di ridurre i contagi, la mortalità e i costi legati alle ospedalizzazioni ^[6,7]. Inoltre, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco

cronico i benefici della vaccinazione si estenderebbero a tutto l'arco dell'anno ^[8,9]. Così, oggi, la prevenzione e i consigli del cardiologo curante rappresentano una potente strategia terapeutica.

Brindiamo tutti alla nostra salute perché lo “stare bene” non costituisce solo la perfetta unione tra lo spirito ed il corpo ma rappresenta quella forza che ci spinge a vivere insieme e in armonia nel cammino di questa vita.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Mamas MA, Fraser D and Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008,130(3):304-9.
- 2 Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P and Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth Edition, 2012, cap 70:1599-1602.
- 3 Onitsuka H, Imamura T, Miyamoto N, et al. Clinical manifestations of influenza A myocarditis during the influenza epidemic of winter 1998-1999. *J Cardiol* 2001,37:315-323.
- 4 Rezkalla SH, Kloner. Influenza-related viral myocarditis. *WMJ* 2010,109(4):209-13.
- 5 Ponikowski P, Voors AA, Anker S D, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016,18(8):891-975.
- 6 Liu IF, Huang CC, Chan WL, et al. Effects of annual influenza vaccination on mortality and hospitalization in elderly patients with ischemic heart disease: a nationwide population-based study. *Prev Med* 2012,54:431-433.
- 7 Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, et al. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2017,38:326-333.

I

IMMUNOLOGIA

Sistema immunitario e depressione: come leggere un esperimento

Giuseppe Luzi - Prof. Ass. di Med. Interna - Spec. Allergologia Imm. Clinica e Malattie Infettive - Consulente Gruppo Bios SpA

Nella seconda metà degli anni Ottanta del XX secolo nacque una disciplina definita da una lunga sequenza di lettere, la **psiconeuroendocrinoimmunologia**, emersa per l'osservazione piuttosto imprevista che alcuni linfociti erano in grado di produrre il TSH, ormone che elabora l'ipofisi per il rilascio di ormoni tiroidei. Studi successivi dimostrarono che i linfociti sono in grado di sintetizzare altre molecole capaci di svolgere una funzione neuroendocrina.

In sostanza si venne a delineare un quadro piuttosto articolato nel quale le citochine assumevano un ruolo fondamentale quali mediatori chimici non solo nell'ambito della risposta immunitaria. In buona sostanza divenne chiaro che le citochine (prodotte dal sistema immunitario), gli ormoni (derivati dalle ghiandole endocrine) e i neurotrasmettitori (propri del sistema nervoso) rappresentano una categoria di mediatori comuni nel contesto di un'unica rete, un vero network regolatorio.

Di particolare interesse l'osservazione che gli ormoni sono in grado di influenzare la risposta immunitaria e di svolgere funzioni in sinergia con il sistema nervoso centrale. Ma nella nuova disciplina si parla di **psiconeuroendocrinoimmunologia**, cioè si fa riferimento all'interazione dell'assetto neuropsicologico e psicoemotivo con la sfera chimico-fisica e organica della vita biologica. Quindi la domanda: l'interazione tra sistema neuroendocrino e sistema immunitario può essere interpretata come un'interfaccia biologica in grado di influenzare il nostro stato psicoemotivo, la nostra realtà comportamentale?

Esiste un approccio rigoroso che consenta di dare un risposta a questo importante quesito, tenuto conto della variabilità individuale che ciascuno di noi esprime di fronte a una determinata patologia? Può la risposta "psichica" condizionare quella biologica? Può un'alterazione del sistema neuroendocrinoimmunitario influenzare il nostro "stato d'animo"?



Ben si comprende che ci accingiamo ad entrare in un terreno minato, nel quale si può rischiare molto. Rischiare di cumulare dati sempre interessanti ma mai realmente conclusivi. Però attenzione: qualcosa di concreto si è andato gradualmente sviluppando, sia in ambito metodologico sia con produzione sperimentale validata e specifica.

In campo metodologico gli sviluppi di una modellistica basata sulla teoria della complessità e sui sistemi “non lineari” forniscono approcci di grande interesse, anche grazie all’impiego di adeguati software che permettono valutazioni su parametri non rigidi e molto numerosi. Scrive uno dei più grandi fisiologi del XIX secolo, il celebre Claude Bernard:

*“...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.**”*

Ancora siamo lontani da una visione che permetta una lettura predittiva dei fenomeni in evoluzione, come lo racconta Dan Brown nel suo ultimo libro “The origin”, cioè siamo lontani da modelli previsionali di grande estensione, ma un approccio interessante lo stanno fornendo per esempio, gli studi sul rapporto tra microbioma intestinale e sistema nervoso centrale: la dimostrazione dell’esistenza di un sistema comunicativo tra batteri e cellule del sistema nervoso ha fatto ipotizzare l’esistenza di un asse microbiota-intestino-cervello. In pratica si può immaginare un tentativo di “modificare” le funzioni neurologiche o psicologiche intervenendo sugli equilibri e la varia distribuzione della flora microbica intestinale.

Spostiamoci ora dai modelli “complessi” e veniamo alla realtà sperimentale. Del tutto recentemente (ottobre 2017) ricercatori del Riken Yokohama Institute (Giappone) hanno pubblicato sulla prestigiosa *Nature Immunology* (on line) un lavoro piuttosto stimolante

sui topi. Il paper [Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior di **Michio Miyajima**, et al.] dimostra che un’attivazione protratta del sistema immunitario induce il decremento sistemico degli aminoacidi triptofano e tirosina. Questo deficit ha come conseguenza una difficoltà, per i neuroni, di produrre serotonina e dopamina. In pratica i linfociti T (che producono citochine) se hanno una modalità funzionale in attivazione protratta hanno bisogno di più aminoacidi e quindi li sottraggono al sistema. Il cervello ha bisogno di aminoacidi ma ne trova di meno e quindi, come conseguenza, viene limitata la produzione di serotonina e di dopamina.

È noto che la serotonina svolge diverse funzioni sul controllo del carattere, appetito, sonno, capacità di apprendimento ed è implicata in vari disordini neuropsichiatrici come la depressione. D’altro canto anche la dopamina ha funzioni altrettanto importanti, in particolare nel così detto circuito di “ricompensa” [reward system]. I topini dell’esperimento “stressati” dall’iperattivazione linfocitaria e quindi con un sistema immunitario costantemente attivato manifestavano un notevole stato d’ansia e risposte dominate da un alto livello di paura. Nell’esperimento, somministrando una dieta ricca degli aminoacidi mancanti, si osservava una normalizzazione della risposta comportamentale dei topi.

Si può concludere, almeno in prima approssimazione, che un’eccessiva stimolazione dei T linfociti ha come conseguenza non solo la regolazione della risposta immunitaria ma anche effetti di natura sistemica. Quindi la nostra capacità di risposta immunitaria non ha solo il ruolo di protezione nei confronti di patogeni esterni ma espleta funzioni “integrate” con i vari componenti dell’organismo e rende lecita la domanda che dobbiamo porci: **“può il sistema immunitario avere un ruolo nello sviluppo e nelle funzioni del nostro cervello e quindi nel caratterizzare almeno alcuni aspetti del nostro comportamento?”**.

Siamo ai primi passi di una strada che può portare lontano.

F

FROM BENCH TO BEDSIDE

I BENEFICI CLINICI DELLA RICERCA: SELEZIONE DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

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

A SIENA IL PRIMO CENTRO IN EUROPA DI IMMUNOTERAPIA PER TUMORI

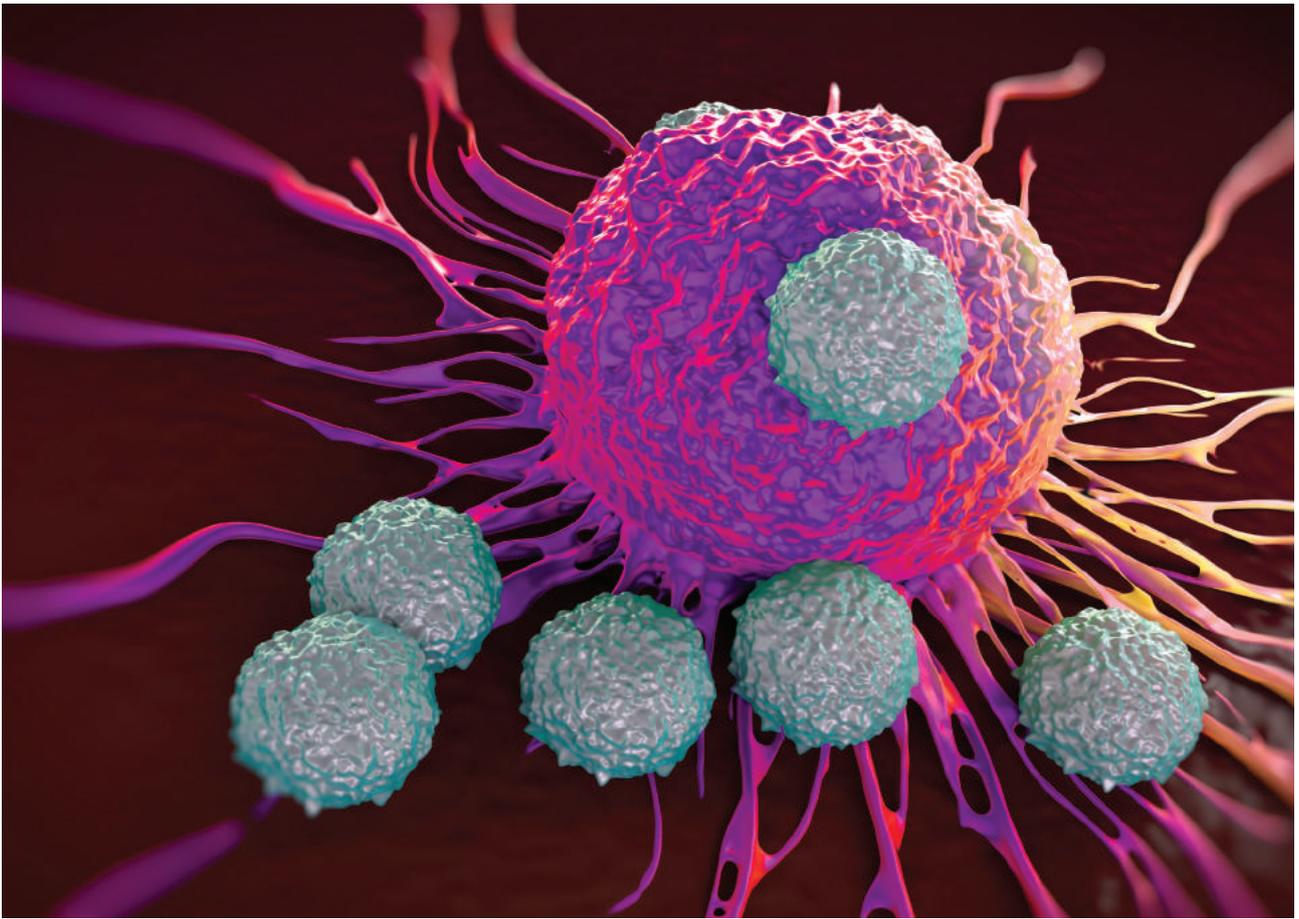
<http://www.ao-siena.toscana.it/index.php/notizie/1632-presentazione-del-cio-centro-di-immuno-oncologia-dell-ao-senese>

In occasione del Congresso Internazionale di Immuno-Oncologia del *Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori (NIBIT)*, che si è tenuto a Siena il 5-7 ottobre 2017, e al quale hanno partecipato alcuni dei più importanti esperti dell'immunoterapia del cancro al mondo, è stato presentato ufficialmente il *Centro di Immuno-Oncologia (CIO)* del *Policlinico Santa Maria alle Scotte*, diretto dal prof. Michele Maio. È la prima struttura in Europa interamente dedicata alla cura dei tumori con l'immunoterapia, l'approccio terapeutico che mira a risvegliare il sistema immunitario per combattere il cancro. Occuperà una superficie complessiva di circa 1.250 mq con l'obiettivo, spiega il prof. Maio, "di unire i ricercatori pre-clinici e cli-

nici in un'unica realtà operativa per dare vita a nuove strategie nella lotta contro il cancro". Solo nel 2017 si prevede che al *CIO* afferriranno circa 3.000 nuovi pazienti e il 75% di quelli in terapia verrà inserito in studi clinici. Al momento sono attive presso il *CIO* circa 40 sperimentazioni di immunoterapia in tumori di tipo diverso, dagli studi di Fase I alle Fasi II e III.

Inoltre, il *CIO* è fortemente impegnato su l'epigenetica, con un progetto che nasce dai laboratori di ricerca del *CIO* e finanziato in parte dalla *Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro*. Il prof. Maio inoltre spiega che "la rivoluzione genomica ha permesso di realizzare l'identikit del tumore.

Oggi i farmaci epigenetici ci consentono di indurre cambiamenti immunologici non solo della neoplasia, ma anche del microambiente in cui il tumore vive. Infatti, il microambiente tumorale si sta dimostrando fondamentale per l'efficacia dell'immunoterapia, in quanto costituito da cellule in grado di rendere il



tumore ‘irraggiungibile’ dal sistema immunitario, stimolato dal trattamento con farmaci immunoterapici. L’obiettivo della combinazione delle terapie epigenetiche e immunoterapiche è proprio quello di aumentare la risposta immunitaria contro le cellule tumorali che sono state modificate dal trattamento con farmaci epigenetici, per combattere meglio e in maniera più specifica la malattia”.

Il *CIO* ha connessioni scientifiche e operative a livello nazionale, nell’ambito di progetti collaborativi con importanti Istituzioni e Centri di ricerca pubblici e privati. Inoltre, collabora attivamente con le principali istituzioni e network scientifici internazionali, che si interessano di ricerca clinica e pre-clinica nell’ambito dell’immunoterapia come con il *Parker Institute for Cancer Immunotherapy* di San Francisco (USA). La dr.ssa Stefania Saccardi, assessore al Diritto alla Salute della Regione Toscana inoltre afferma: “C’è anche una forte interazione del *CIO* con la rete onco-

logica dell’*Istituto Toscano Tumori (ITT)*, una realtà operativa consolidata in Toscana che coinvolge tutte le aziende sanitarie. Molti pazienti che accedono al *CIO* sono infatti segnalati dai Centri che fanno parte della rete *ITT*, con una piena collaborazione tra tutti i professionisti”.

MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE: CRESCITA DEI CASI DI SIFILIDE, DI HIV E DI GONORREA

<http://www.ifo.it/de/index/news/Ottobre-2017/56%C2%B0-Congresso-ADOI.html>

Un importante allarme è stato lanciato durante il 56mo Congresso dell’*Associazione Dermatologi Ospedalieri (ADOI)*: aumentano le *Malattie Sessualmente Trasmesse (MST)*. La sifilide, ad esempio, in Italia è cresciuta del 400% dal 2000 e se i casi da virus HIV sono stabili tra i giovani, un picco di nuove

infezioni si registra tra gli over 50. La gonorrea, invece, ha visto quasi raddoppiare i casi in Europa tra il 2008 al 2013. Secondo l'*Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)* ogni anno l'impatto di quattro *MST*, tra le più diffuse, corrisponde a 498,9 milioni di nuovi casi. Questo vuol dire che nel mondo oltre un milione e mezzo di persone ogni giorno si ammala per una *MST*. In Italia, secondo i dati dell'*Istituto Superiore di Sanità*, negli ultimi anni i casi di *MST* sono sempre aumentati, passando da circa 3500 del 2006 a circa 6500 nel 2013.

“In Europa, dalla metà degli anni '90 alcune *MST* hanno trovato 'terreno' per espandersi dopo un decennio di declino dei trend epidemiologici, soprattutto nelle grandi metropoli e in alcuni gruppi di popolazione maggiormente a rischio (ad esempio, i maschi omosessuali)” spiega il prof. Antonio Cristaudo, Responsabile della Dermatologia infettiva dell'*Istituto San Gallicano* e Presidente del 56mo Congresso *ADOI*. Negli ultimi anni poi questa crescita è stata amplificata dalla facilità degli incontri sessuali occasionali dovuta all'utilizzo di Internet e delle App”.

È dunque molto importante “allargare tra i giovani l'uso routinario del preservativo, dice il prof. Massimo Giuliani, del *San Gallicano*, ma anche migliorare l'accesso alle strutture cliniche delle persone che sospettano un'infezione o un rischio e andare loro incontro mediante tecniche rapide di diagnosi facilmente eseguibili anche fuori dagli ospedali”. Oggi infatti, conclude l'esperto, “si può diagnosticare una sifilide su una goccia di sangue da un dito o fare nello stesso modo un test *HIV* a casa. Oppure in ospedale si può ricevere un risultato per un'infezione da *Clamidia* o di gonorrea in 2 ore su una piccola quantità di urine”.

MALATTIA DI ALZHEIMER, REALTÀ E SPERANZE IN 4 PUNTI

World Alzheimer Report 2016: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>

La *Malattia di Alzheimer*, la più comune forma di demenza, rappresenta una delle sfide sanitarie più

grandi del nostro secolo e viene definita dal *G8* come una priorità, con l'ambizione di trovare una cura entro



il 2025. Durante la Giornata Mondiale della *Malattia di Alzheimer* la *Società Italiana di Neurologia* fa un quadro della situazione in 4 punti.

- Nel mondo colpisce circa 40 milioni di persone e solo in Italia vi sono circa un milione di casi, per la maggior parte oltre i 60 anni. Oltre gli 80 anni ne è affetto un anziano su 4. Questi numeri sono destinati a crescere progressivamente per l'aumento della durata della vita, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo: si stima un raddoppio dei casi ogni 20 anni.

- Nei pazienti affetti da *Alzheimer* le cellule cerebrali subiscono un processo degenerativo che le colpisce in maniera progressiva e che porta inizialmente a sintomi quali deficit di memoria, soprattutto per fatti recenti, e successivamente a disturbi del linguaggio, perdita di orientamento spaziale e temporale e progressiva perdita di autonomia che definiamo come “demenza”. A tali deficit spesso si associano problemi psicologici e comportamentali, come depressione, incontinenza emotiva, agitazione, vagabondaggio, che rendono necessario un costante accudimento del paziente, con un grosso impegno per i familiari.

- “Dopo il fallimento delle terapie attuate nella fase di demenza conclamata, - dichiara il prof. Carlo Ferrarese, Direttore Scientifico del *Centro di Neuroscienze di Milano, Università di Milano-Bicocca* e Direttore



della *Clinica Neurologica, Ospedale San Gerardo di Monza*”, le sperimentazioni cliniche attuali sono rivolte alla prevenzione della malattia. Questo è oggi possibile perché sono da poco disponibili nuove tecniche che permettono di determinare le alterazioni di una proteina ritenuta la prima causa di malattia, prima che questa si manifesti clinicamente. Da vari anni è noto infatti che alla base della malattia vi è l’accumulo progressivo nel cervello della proteina, chiamata beta-amiloide, che distrugge le cellule nervose ed i loro collegamenti”.

“Oggi, prosegue il prof. Ferrarese, sappiamo che la beta amiloide inizia ad accumularsi nel cervello anche decenni prima delle manifestazioni cliniche della malattia, e possiamo evidenziarla grazie ad una tecnica che consente di dimostrarne l’accumulo nel cervello, mediante la *Positron Emission Tomography (PET)*, con la somministrazione di un tracciante che lega tale proteina.

Analogamente è possibile analizzare i livelli di be-

ta-amiloide nel liquido cerebrospinale, mediante una puntura lombare”. Queste tecniche permettono di stabilire un rischio di sviluppare la *Malattia di Alzheimer* prima della comparsa dei deficit cognitivi e rendono quindi fattibile l’avvio di strategie terapeutiche preventive.

- Si stanno sperimentando delle molecole che determinano una riduzione della produzione di beta-amiloide, con farmaci che bloccano gli enzimi che la producono (beta-secretasi) o, in alternativa, con anticorpi capaci addirittura di determinare la progressiva scomparsa di beta-amiloide già presente nel tessuto cerebrale. Questi anticorpi, prodotti in laboratorio e somministrati sottocute o endovena, sono in grado di penetrare in parte nel cervello e rimuovere la proteina, in parte di facilitare il passaggio della proteina dal cervello al sangue, con successiva eliminazione.

Queste terapie sono attualmente in fase avanzata di sperimentazione in tutto il mondo, su migliaia di

pazienti nelle fasi iniziali di malattia o addirittura in soggetti sani che hanno la positività dei marcatori biologici (*PET* o liquorali). La speranza è di modificare il decorso della malattia, prevenendone l'esordio, dato che, intervenire con tali molecole nella fase di demenza conclamata, si è dimostrato inefficace.

VITAMINA D POSSIBILE ARMA DI PREVENZIONE PER IL DIABETE DI TIPO 2

Uno studio presentato da un giovane ricercatore della *Società Italiana di Diabetologia (SID)*, il dr. Ernesto Maddaloni al Congresso dell'*Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD)*, rivela che la vitamina D è una possibile arma di prevenzione del diabete di tipo 2, poiché migliora la insulino-resistenza e la funzione delle cellule beta pancreatiche produttrici di insulina.

La vitamina D esercita i suoi effetti anche al di fuori delle ossa, influenzando il metabolismo. Lo studio ha dunque valutato l'effetto di una supplementazione di calcidiolo (una forma di vitamina D) sull'insulino-resistenza, sulla funzione delle cellule beta pancreatiche e sui marcatori di infiammazione e

di stress ossidativo nei soggetti con pre-diabete e bassi livelli di vitamina D. A questo scopo, 150 pazienti sono stati osservati e divisi in 3 gruppi, assumendo a seconda del gruppo diverse quantità di vitamina D o placebo. I risultati dimostrano che i livelli circolanti di vitamina D risultano correlati sia agli indici di insulino-resistenza, che alla funzionalità delle beta-celle, parametri questi che migliorano dopo la supplementazione con alte dosi di calcidiolo. La vitamina D è un ormone che viene in parte assunto attraverso la dieta e in parte sintetizzato dall'organismo, a partire dal colesterolo, grazie all'azione dei raggi ultravioletti del sole.

Ne esistono diverse forme e il calcidiolo è la forma di vitamina D che viene misurata nel sangue. Dall'indagine non è stata evidenziata tuttavia la dose ottimale di vitamina D per prevenire il diabete di tipo 2. "Una maggiore comprensione degli effetti della vitamina D sul metabolismo del glucosio, sull'insulino-resistenza e sulla funzione delle cellule beta pancreatiche potrebbe consentire nuovi approcci terapeutici nella prevenzione del diabete tipo 2 e nel progressivo deterioramento del controllo metabolico", ha concluso il presidente della *SID* prof. Giorgio Sesti.





OBIETTIVI ONU: L'ITALIA NON FA ABBASTANZA PER RIDURRE L'OBESITÀ INFANTILE E IL CONSUMO DI ALCOL

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(17\)32336-X.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(17)32336-X.pdf)

L'Italia in generale è a buon punto nel seguire gli obiettivi di sviluppo per il 2030 indicati dalle *Nazioni Unite* ma non fa abbastanza per ridurre l'obesità infantile e il consumo di alcol. Lo afferma un rapporto su 188 Paesi pubblicato dalla rivista internazionale *The Lancet*, basato sul '*Global Burden of Diseases*' del 2016. Lo studio ha analizzato i 17 obiettivi, dalla fine della povertà, alla copertura universale sanitaria indicati nel 2015, assegnando un punteggio da 0 a 100 in base alla percentuale di raggiungimento. In generale il 60% dei Paesi analizzati è sulla buona strada per completare almeno un obiettivo, ma solo il 5% ha risultati sull'obesità infantile, sulla riduzione delle morti per tubercolosi e su quelle dovute al traffico. Il primo di questi tre problemi è anche quello in cui l'Italia, che complessivamente è al quattordicesimo posto, ha il voto più basso, 35 su 100, mentre diversi altri obiettivi risultano già completati con il punteggio

massimo, ad esempio sulla mortalità dovuta a scarsa igiene. Altri punti dolenti sono l'utilizzo di alcol (38), la prevalenza di fumatori (43) e gli abusi sull'infanzia (44).

Ai primi tre posti della classifica ci sono Singapore, Islanda e Svezia, mentre i Paesi più indietro sono Somalia, Repubblica Centrafricana e Afghanistan. "Con questo rapporto, spiega Christopher Murray, direttore dell'*Institute for Health Metrics Evaluation* di Seattle e autore principale, le istituzioni sanitarie in ogni Paese possono distinguere le sfide di lungo termine da quelle emergenti e ri-orientare i programmi per raggiungere gli obiettivi".

TEST DEL DNA DEL TUMORE CIRCOLANTE IPERMUTATO E RISPOSTA ALL'IMMUNOTERAPIA

Nella rivista internazionale *Clinical Cancer Research* sono stati pubblicati i risultati di uno studio sperimentale effettuato su 69 pazienti con malattie tumorali diverse, nel quale sono stati studiati il DNA del tumore circolante ipermutato e la correlazione con la risposta alla immunoterapia con 'inibitori del checkpoint'. I



pazienti nello studio hanno ricevuto la immunoterapia basata sul ‘checkpoint inibitore’ “*checkpoint inhibitor-based immunotherapy*” e a loro è stato effettuato anche il test di *NGS (Next-Generation Sequencing)* del *ctDNA* ipermutato, come biomarker predittivo “*blood-derived ctDNA NGS testing*”, derivato dal sangue (54-70 geni). Quindi, i ricercatori della *University of California* di San Diego propongono in questo studio l’uso di un sistema meno invasivo, ma altrettanto efficace per valutare se un paziente risponderà o meno alla terapia con inibitori dei ‘checkpoint immunitari’, attraverso l’uso di un prelievo di sangue. Viene proposto infatti, uno speciale esame del sangue che potrebbe aiutare ad individuare i pazienti che hanno le maggiori probabilità di risposta all’immunoterapia, e che andrebbe a misurare il numero di mutazioni presenti nel *DNA* tumorale circolante. Questo test consentirebbe di predire la risposta ai cosiddetti ‘checkpoint inibitori’, un trattamento molto efficace su alcuni pazienti ma non in tutti, costoso e non privo di effetti collate-

rali indesiderati. Il prof. Razelle Kurzrock, direttore del *Department of Medicine, Center for Personalized Cancer Therapy and Division of Hematology and Oncology*, della *University of California* afferma che “Il trattamento con inibitori dei *checkpoint* immunitari è una strategia molto interessante; al momento viene somministrato in varie forme tumorali ma, nella maggior parte dei casi non è possibile prevedere in anticipo se produrrà o meno una risposta. Di fatto, oltre l’80% dei pazienti oncologici finisce con il non rispondere a questi trattamenti.” Quindi, il sistema immunitario, riattivato dall’immunoterapia, tornerebbe a riconoscere le cellule tumorali e più queste presentano mutazioni del *DNA*, più sono riconoscibili.

Per l’esame su sangue sui 69 pazienti, è stato utilizzato il test *Guardant360* (<http://www.guardanthealth.com/time-to-treatment-guardant360-vs-field/>) che riesce a valutare oltre 70 alterazioni geniche e i ricercatori affermano che “questa tecnologia consentirà di approcciarsi in maniera diversa all’immunoterapia”.

NEL 2050 IL 20% DELLA POPOLAZIONE MONDIALE SARÀ SOPRA I 60 ANNI

In occasione della ‘*International Day of the Older Person*’, giornata che si è celebrata il primo ottobre, l’*Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)* dichiara che nel 2050 una persona su cinque nel mondo avrà più di 60 anni, e chiede che i Sistemi Sanitari debbano prepararsi ad assicurare una vita in buona salute più a lungo. “L’obiettivo, dichiara il direttore generale dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, deve essere assicurare che tutte le persone più anziane abbiano i servizi sanitari di cui hanno bisogno, dovunque siano”. Il problema riguarda anche il mondo occiden-

tale, sottolinea l’*Organizzazione*, che in una ricerca su 11 Paesi ad alto reddito ha trovato che il 41% degli over 65, aveva riportato qualche problema di accesso a diagnosi e/o cure nei due anni precedenti.

Le persone più in là con gli anni hanno una maggiore probabilità di avere più di una patologia contemporaneamente, ricorda il ‘comunicato’, mentre i Sistemi Sanitari sono più concentrati sul trattamento delle singole patologie acute. Il prof. John Beard, del Dipartimento per l’Ageing dell’*OMS* afferma che “I Sistemi Sanitari non sono pronti per una popolazione che invecchia. Tutti, a tutti i livelli della cura, hanno un ruolo da giocare per migliorare la salute degli anziani”.





COLLABORAZIONI

Hanno collaborato a questo numero

Giuseppe Luzi

Prof. Ass. di Med. Interna - Spec. Allergologia Imm. Clinica e Malattie Infettive

Daniela Peruzzi

Prof.ssa Associata di Biologia Applicata

Giorgio Pitzalis

Specialista in Gastroenterologia e Pediatria

Federica Rota

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica Pediatrica

Vincenzo Russo

Medico Chirurgo Specialista in Medicina Interna

Giovanni Truscelli

Specialista in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

Maria Giuditta Valorani

PhD, Research Associate, Queen Mary University of London - UK

LA BIOS PRESENTA LA NUOVA TC



QUESTO SIGNIFICA:

- ▶ **EMISSIONI DI RADIAZIONI ESTREMAMENTE RIDOTTE RISPETTO ALTRE TC (TAC)**

ANCORA PIÙ PERFORMANTE PER:

- ▶ **PREVENZIONE DELL'INFARTO DEL MIOCARDIO**
- ▶ **DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE AL POLMONE**
- ▶ **DIAGNOSI STRUMENTALE DEDICATA AI BAMBINI**

DI ULTIMISSIMA GENERAZIONE!

· · BIO SPA

**UN PUNTO DI FORZA
PER LA VOSTRA SALUTE**



0 96 41

pediatrico.roma.it.



UN TEAM DI SPECIALISTI A FIANCO DEL **VOSTRO PEDIATRA**

DIAGNOSTICA SPECIALISTICA PEDIATRICA

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

- ANALISI CLINICHE
*(TUTTI I BAMBINI HANNO ACCESSO
PREFERENZIALE E BOX DEDICATO)*

DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

- ALLERGOLOGIA
- ANDROLOGIA
DELL'ETÀ PEDIATRICA
- CARDIOLOGIA
- DERMATOLOGIA

- DIETOLOGIA
- ENDOCRINOLOGIA/AUXOLOGIA
- GASTROENTEROLOGIA
- GINECOLOGIA DELL'ADOLESCENZA
- IMMUNOLOGIA CLINICA
- 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