

# DIAGNOSTICA



- ▶ **Le vaccinazioni obbligatorie e quelle raccomandate: 2017 anno della svolta.**
- ▶ **Olio extravergine di oliva: what else?**
- ▶ **Gli allergeni molecolari: una nuova sfida per diagnosticare le allergie.**



00197 ROMA - VIA D. CHELINI, 39

DIRETTORE SANITARIO: DOTT.SSA GIUSTINA BETTI

APERTO TUTTO L'ANNO. ANCHE IL MESE DI AGOSTO

PER INFORMAZIONI SU TUTTI I SERVIZI E PRENOTAZIONI: INFO CUP 06 809641

## ■ DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Direttore Tecnico

Dott. ssa Cinzia Della Costanza

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

### 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: sovrappubica, endovaginale

## • Ecografia ostetrico-ginecologica in 3D e 4D di ultima generazione:

- Translucenza nucale o plica nucale
- Ecografia morfologica
- Flussimetria

## • Ecografie pediatriche

## ■ DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

- 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

- 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

**Gestire il diabete mellito di tipo 2**

*Arianna Moretti*

2



## ALLERGOLOGIA

**Gli allergeni molecolari:  
una nuova sfida per diagnosticare le allergie**

*Daniela Peruzzi*

7



## NUTRIZIONE

**La castagna, il cereale che cresce sull'albero**

*Giorgio Pitzalis*

10



**Olio extravergine di oliva: what else?**

*Giorgio Pitzalis*

12



## STORIA DELLA MEDICINA

**Fabrizio di Acquapendente: un onore tutto italiano**

*Fabio Ferro*

16



## DOSSIER

**Le vaccinazioni obbligatorie e quelle raccomandate:  
2017 anno della svolta.**

*Guido Castelli Gattinara*

19



## EPATOLOGIA

**Troppi fegati grassi: guai in arrivo.**

*Vincenzo Russo - Ala Hamdan*

26



**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:**

*Fabio Ferro, Guido Castelli Gattinara,*

*Ala Hamdan, Arianna Moretti,*

*Daniela Peruzzi, Giorgio Pitzalis,*

*Vincenzo Russo, Maria Giuditta Valorani.*

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

**Direzione, Redazione, Amministrazione**

*BIOS S.p.A. Via D. Chelini, 39*

*00197 Roma Tel. 06 80964245*

*info@bios-spa.it*

**Grafica e Impaginazione**

*Vinci&Partners srl*

**Impianti e Stampa**

*TMB STAMPA srl*

*Viale Alexandre Gustave Eiffel 100*

*Commercity Isola M24*

*00148 Roma*

Edizioni BIOS S.p.A.

Autorizzazione del Tribunale di Roma:

n. 186 del 22/04/1996

In merito ai diritti di riproduzione la BIOS S.p.A. si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non sia stato possibile reperire la fonte.

Publicazione in distribuzione gratuita.

Finito di stampare nel mese di Marzo 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

## Gestire il diabete mellito di tipo 2

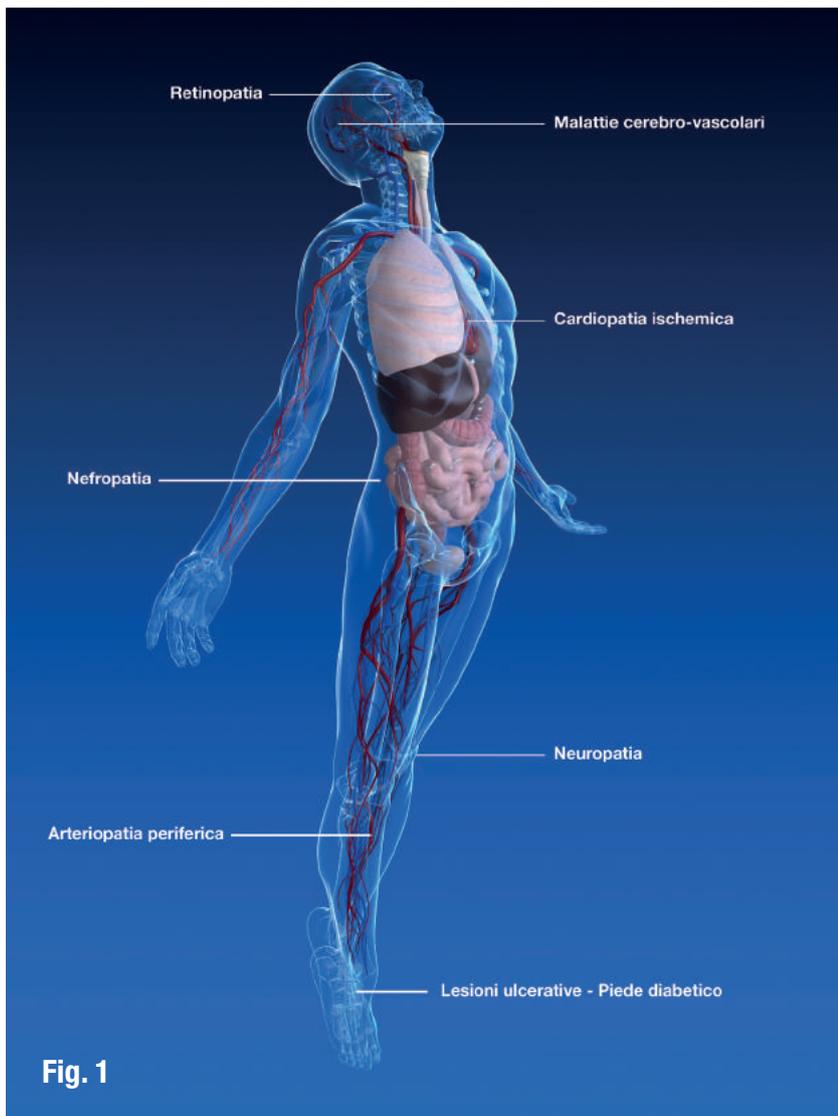
*Arianna Moretti Specialista in Medicina Interna - Diabetologa - Consulente Gruppo Bios SpA*

### **Il ruolo del diabetologo nella scelta dell'obiettivo glicemico personalizzato**

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia caratterizzata da diversi disordini metabolici che causano e mantengono una condizione di iperglicemia. Questa condizione danneggia in maniera irreversibile i piccoli e grandi vasi sanguigni accelerando i processi aterosclerotici e l'invecchiamento cellulare.

È noto che, al peggiorare dello scompenso glicemico si assiste ad un aumento del rischio delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovascolari tanto che quest'ultime rappresentano la principale causa di morte del paziente diabetico (Fig. 1). Ad oggi essere affetti da diabete tipo 2 in termini di rischio cardiovascolare equivale a una diagnosi di malattia coronarica: questo perché il 75% dei pazienti con diabete tipo 2 muore per malattie cardiovascolari.

Per anni il principale scopo della terapia del diabete tipo 2 è stato la stretta gestione dell'iperglicemia; questo perché un'importante studio (*UKPDS-United Kingdom Prospective Diabetes Study*) <sup>[1]</sup> dimostrò a fine anni '90 del XX secolo una stretta correlazione tra livelli glicemici e incidenza di complicanze micro e macrovascolari. Nella clinica questo risultato si tradusse nel concetto: più si intensificava la terapia, ottenendo bassi valori glicemici, e più si preveniva o si rallentava la progressione delle complicanze. Circa 10 anni fa importanti trial tra cui l'*ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)* misero parzialmente in discussione tali evidenze <sup>[2]</sup>: gli studi dimostrarono infatti che uno stretto controllo metabolico, se è vero che riduce l'incidenza/progressione delle complicanze croniche microvascolari nel paziente neo diagnosticato, non è però necessariamente conveniente in soggetti con lunga durata di malattia diabetica, severamente scompensati e/o con precedenti di malat-



**Fig. 1**

tie cardiovascolari. Nello studio *ACCORD*, lo stretto controllo metabolico si associava a un aumento della mortalità cardiovascolare e quindi la riduzione dell'iperglicemia perseguita attraverso l'intensificazione della terapia poteva in alcuni casi far peggiorare la prognosi.

Una possibile spiegazione di quanto citato è che tutte le terapie hanno effetti collaterali. Primo fra tutti in ambito diabetologico è l'ipoglicemia e i suoi temibili effetti a livello cardiovascolare. Non è sorprendente che l'ipoglicemia, che determina una massiccia attivazione del sistema adrenergico, causi un peggioramento della prognosi della malattia ischemica. Inoltre è intuibile che gli effetti negativi dell'ipoglicemia sono maggiori nei pazienti più compromessi quali generalmente sono i diabetici con lunga durata di malattia. Nel 2015 illustri diabetologi internazionali <sup>[3]</sup>

decretarono la fine dell'obiettivo glicemico fisso e l'inizio di una terapia incentrata sul paziente.

Di fatto, oggi, il compito del diabetologo è quello di valutare il cosiddetto obiettivo glicemico personalizzato. Fatto salvo quindi il concetto che migliore è il compenso metabolico minore è l'incidenza di complicanze vascolari, l'obiettivo potrà essere più o meno rigoroso a seconda del malato che abbiamo davanti. A questo proposito vanno prese in considerazione diverse condizioni: il rischio legato a eventuali eventi ipoglicemici, la durata della malattia diabetica, l'aspettativa di vita, le altre comorbilità, la presenza o meno di altre complicanze vascolari ma anche fattori sociali come la capacità del paziente di capire la malattia e la terapia così come la presenza o meno di supporto sociale ed economico. Da questi parametri la vera evoluzione della terapia del

diabete tipo 2: si è passati da un semplice approccio basato sul raggiungimento del target glicemico a una "terapia individualizzata" basata sul singolo individuo e sulle sue necessità globali.

### **Obiettivi glicemici individuali e monitoraggio del compenso metabolico**

Alla luce di quanto esposto è importante soffermarsi non tanto sulla cura dell'iperglicemia cronica ma sull'obiettivo terapeutico che va perseguito su un dato paziente. Prendendo come riferimento le linee guida nazionali della Società Italiana di Diabetologia <sup>(4)</sup> si evince che in primo luogo la valutazione del compenso glicemico deve prevedere il controllo periodico dell'emoglobina glicata. L'**emoglobina glicata** rappresenta circa il

PRESENZA DI MALATTIE CRONICHE (COMORBILITÀ) E ASPETTATIVA DI VITA		PRESENZA DI COMPLICANZE MACROVASCOLARI (PREGRESSO ICTUS CEREBRALE O INFARTO CARDIACO)		
		OBIETTIVO GLICEMICO		
		ASSENTI	MODERATE	GRAVI
COMORBILITÀ ASSENTI CON ASPETTATIVA DI VITA > 10 ANNI	Hba1c < 7% 53 mmol/mol	Hba1c < 8% 53 mmol/mol	Hba1c 8-9% 53-64 mmol/mol	
COMORBILITÀ PRESENTI CON ASPETTATIVA DI VITA 5 - 10 ANNI	Hba1c < 8% 64 mmol/mol	Hba1c < 7% 53 mmol/mol	Hba1c 8-9% 53-64 mmol/mol	
COMORBILITÀ GRAVI CON ASPETTATIVA DI VITA > 10 ANNI	Hba1c 8-9% 53-64 mmol/mol	Hba1c 8-9% 53-64 mmol/mol	Hba1c 8-9% 53-64 mmol/mol	

**Tabella 1: Obiettivo glicemico in funzione della presenza delle complicanze micro e macroangiopatiche**

2% dell'emoglobina presente nel globulo rosso ed è il risultato del processo, non enzimatico, del legame tra il glucosio e la molecola stessa. Tenuto conto che la vita media di un globulo rosso è 120 giorni, l'emoglobina glicata riflette i livelli medi di glicemia nelle ultime 8-12 settimane e viene utilizzata dal punto di vista clinico come stima del compenso metabolico degli ultimi 2-3 mesi.

Recentemente si è introdotto il nuovo sistema di riferimento *IFCC* per misurare direttamente e specificamente la porzione dell'emoglobina glicata; di conseguenza si usa una nuova unità di misura (mmol/mol) essendo la precedente (%) non allineata con il sistema internazionale delle unità di misura (SI). L'adozione del nuovo sistema di riferimento *IFCC* ha comportato sia un cambio di unità di misura sia nuovi intervalli di riferimento; di conseguenza non ci si deve stupire se molti laboratori esprimono ancora i valori di emoglobina glicata sia con la vecchia che con la nuova unità di misura.

Dal punto di vista clinico, come già accennato, per un soggetto diabetico di recente diagnosi, privo

di complicanze micro e macroangiopatiche il livello target di emoglobina glicata da raggiungere è inferiore al 7% (o 53 mmol/mol). Esattamente come già esposto, tale obiettivo sarà più o meno stringente a seconda delle caratteristiche fenotipiche della persona; nella fattispecie le linee guida nazionali propongono di valutare l'aspettativa di vita e la presenza di complicanze micro e macroangiopatiche. Per esempio in un'importante compromissione micro e macroangiopatica in presenza di un'aspettativa di vita <10 anni un obiettivo tra 8-9% può essere più che accettabile (Tabella 1).

Un altro parametro di valutazione del compenso glicemico è l'automonitoraggio domiciliare della glicemia. Tale pratica è indispensabile per i pazienti che praticano la terapia insulinica poiché permette sia di dosare la giusta quantità di farmaco sia di monitorizzare gli effetti dello stesso e di modificare la posologia ben prima dei 2-3 mesi necessari per la variazione dell'emoglobina glicata; non lo è per i pazienti che praticano terapia ipoglicemizzante orale. In questi ultimi serve soprattutto per il controllo delle

escursioni glicemiche post-prandiali e come presidio diagnostico di emergenza in caso di sintomi indicativi di ipoglicemia. Dal punto di vista pratico un diabetico per cui è stato scelto un obiettivo metabolico ottimale deve tendere con l'automonitoraggio a glicemia a digiuno e pre-prandiale comprese tra 70-130 mg/dl, e 2 ore dopo l'inizio del pasto <160 mg/dl. Ovviamente questi obiettivi saranno oggetto di personalizzazione in funzione dello stato globale del soggetto.

### **Dalla scelta dell'obiettivo glicemico alla personalizzazione della terapia farmacologica**

Come spesso avviene in medicina, la personalizzazione della terapia è stata resa possibile perché negli ultimi anni, in ambito diabetologico, si è assistito a una vera e propria esplosione della ricerca farmacologica: l'uscita in commercio, infatti, nell'ultima decade, di diverse molecole con diversi target fisiopatologici, ha aperto la strada a nuovi obiettivi terapeutici e ha permesso di riprendere in mano anche concetti fisiopatologici fino a questo momento forse un po' trascurati.

Se fino a qualche anno fa trattare l'iperglicemia significava lavorare sul cosiddetto "TRIUMVIRATO", costituito dall'iperproduzione epatica di glucosio, dalla ridotta secrezione insulinica e dal ridotto assorbimento periferico del glucosio (soprattutto muscolare), oggi si può agire su un vero e proprio "OTTETTO"<sup>[5]</sup> dove ai tre protagonisti già citati si sono sommati la disfunzione delle cellule intestinali con il deficit dell'effetto incretinico, il ridotto assorbimento renale di glucosio, l'aumentata produzione pancreatica di glucagone, l'alterazione del senso della fame a livello cerebrale e l'aumentata lipolisi da parte del tessuto adiposo viscerale (Fig. 2).

Ad oggi quindi abbiamo un'ampia gamma di farmaci, ognuno con le sue caratteristiche, i suoi pro e i suoi contro: questo permette al diabetologo la personalizzazione della terapia che fino a qualche anno fa era di fatto impensabile.

Le classi di farmaci e le relative molecole sulle quali oggi possiamo fare affidamento sono le seguenti:

- 1. Biguanidi: metformina;**
- 2. Sulfoniluree: glibenclamide, gliclazide, glimepiri-**

**de, repaglinide;**

- 3. Glitazoni: pioglitazone;**

- 4. Inibitori DPP4: sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin, alogliptin;**

- 5. GLP1 agonisti: exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide, albiglutide**

- 6. Inibitori SGLT2: empaglifozin, dapaglifozin, canaglifozin**

- 7. Insulina basale: glargine, detemir, degludec, glargine 300, abasaglar**

- 8. Insulina Rapida: lispro, aspart, glulisina.**

Di fronte a questa ampissima scelta rimane la questione di come orientarsi: tenuto conto che è compito del diabetologo valutare la più consona strategia terapeutica, di certo si può affermare che il farmaco di prima scelta rimane sicuramente la metformina. Sappiamo tuttavia che il diabete è una malattia progressiva e che il decadimento pancreatico con il conseguente deficit di produzione insulinica evolvono nel tempo. Questo ha come conseguenza che la terapia della malattia diabetica sia continuamente in evoluzione avendo come obiettivo di curare il disordine metabolico in decadimento. È consuetudine che nell'ambito della storia naturale a un certo punto la monoterapia non sia più sufficiente e che sia necessario aggiungere un secondo farmaco. Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta a metformina, tutti i farmaci ora in commercio sono in grado di ridurre significativamente l'emoglobina glicata.

Il farmaco da aggiungere a metformina deve essere quindi selezionato in accordo con i possibili rischi e benefici (certi e dimostrati) che lo stesso può indurre.

Senza entrare negli specifici dettagli si può affermare che nei pazienti obesi si devono preferire, ove possibile, farmaci che non determinino aumento di peso, tipo agonisti del recettore di GLP1, inibitori di DPP4, inibitori di SGLT2 e acarbosio.

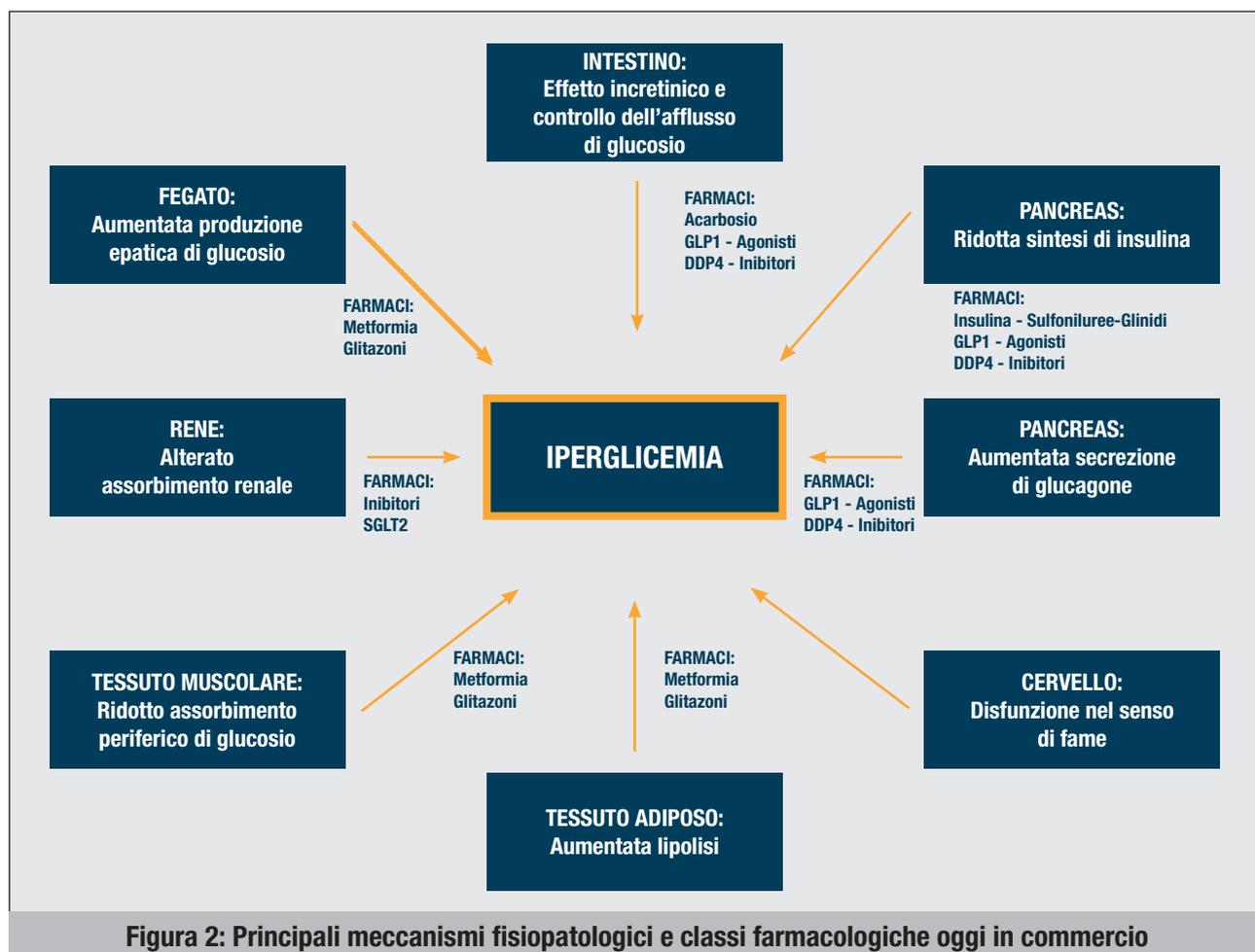
In quei pazienti che, per età avanzata, fragilità, comorbilità, attività lavorative particolari (es. uso di macchinari o guida protratta di veicoli), sono a rischio di subire o causare conseguenze gravi per una ipoglicemia, è obbligatorio entro i limiti del possibile, non utilizzare i farmaci che provocano ipoglicemia, tipo sulfoniluree,

glinidi e insulina. Per quanto sopra esposto comunque le ipoglicemie devono essere quanto più possibile evitate, e quindi bisogna sempre dare precedenza a farmaci a basso rischio. Nei pazienti con pregressi e importanti eventi cardiovascolari (infarto, scompenso cardiaco) non sufficientemente controllati con la metformina, o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, gli inibitori SGLT2 dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta perché hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza di questo tipo di pazienti. Ne consegue che quando il controllo della glicemia non è più soddisfacente è necessario iniziare la terapia insulinica mono- o multiniettiva al fine di mantenere SEMPRE l'obiettivo glicemico prefissato per quel paziente.

## Conclusioni

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia la cui incidenza impatta notevolmente sulla salute pubblica nazionale. Grazie ai progressi terapeutici, negli ambulatori si trovano sempre più anziani “fragili” che diventano diabetici e anziani diabetici che sviluppano comorbidità, manifestando fragilità prima non presenti.

Gestire un soggetto con diabete vuol dire, oggi, valutarlo nel suo insieme, prefissare un obiettivo terapeutico efficace e sicuro al tempo stesso. Emerge quindi l'importanza di una periodica valutazione specialistica, la quale, alla luce delle continue innovazioni farmacologiche, riuscirà a “cucire” su misura la terapia più adatta al soggetto e alle sue caratteristiche.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837.
- 2 ACCORD writing group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008; 358:2545.
- 3 S. E. Inzucchi, R.M. Bergenstat, J.B. Buse. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care* 2015;38:140-149.
- 4 Standard Italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2016 <http://www.standarditaliani.it>.
- 5 A.A. Tahrani, C.J. Bailer, S. Del Prato. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011 378:182-197

# A

ALLERGOLOGIA

## **Gli allergeni molecolari: una nuova sfida per diagnosticare le allergie**

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



Negli ultimi decenni si è verificato un aumento delle malattie allergiche, sia nei bambini sia negli adulti. Tra le varie forme di allergia quelle più comuni sono causate dalla produzione di molecole IgE specifiche verso sostanze innocue con insorgenza di malattie come l'asma, l'orticaria, l'eczema e le congiuntiviti. Le manifestazioni con le quali si presentano sono spesso diverse, poiché dipendono dall'allergene e dall'età del paziente, e così alcuni sintomi possono essere banali come il lacrimare oppure il prurito. Si possono verificare anche malattie gastrointestinali, diarrea, perdita di peso e vomito. I bambini più piccoli generalmente sono allergici al cibo (specialmente il latte e le uova), mentre crescendo diventano maggiormente allergici alle sostanze inalate.



Tra gli adulti gli allergeni più comuni sono le noccioline, le noci, il grano, il latte, le uova, la frutta, gli acari della polvere, la forfora di gatti e cani, ma ogni proteina può diventare un allergene.

Per molti anni è stato usato lo “skin test” come unico esame fondamentale per la diagnosi di allergie, ma il test presenta alcuni limiti. Richiede, infatti, la presenza di un operatore per poter effettuare l'analisi; è limitato all'uso di alcune molecole allergeniche e ne esclude altre che non possono essere utilizzate “in vivo” sull'uomo. Inoltre, anche la composizione del materiale usato può essere variabile dipendendo dalla procedura di preparazione per l'estrazione, dalla degradazione proteolitica e dalla qualità del materiale di partenza. Nel caso di estratti di frutta, ad esempio, la reazione allergica può dipendere dalla maturazione della frutta stessa, oppure dai trattamenti utilizzati per

la coltivazione. Anche il consumo di cibi cotti oppure crudi può determinare una diversa reazione allergica perché molti allergeni non sono stabili al calore.

Alla fine degli anni Novanta del XX secolo, l'arrivo dell'allergologia molecolare ha rivoluzionato la cura del paziente allergico. La diagnosi molecolare, infatti, identifica proprio a livello molecolare l'allergene a cui è sensibile un paziente, utilizzando allergeni ricombinanti, invece di estratti di allergeni. Così si è dimostrato che non ogni paziente che è allergico alla stessa sostanza ha lo stesso profilo allergico [1]. In laboratorio l'identificazione di IgE specifiche è effettuata nel siero di un prelievo di sangue periferico, con l'utilizzo di proteine allergeniche. Generalmente alti livelli di IgE specifiche nel sangue contro un determinato allergene indicano un'alta probabilità di sviluppare una reazione clinica, ma ci sono alcuni allergeni che inducono reazioni gravi anche a basse concentrazioni di IgE specifiche.

Nel gennaio del 1988 fu pubblicato il clonaggio della sequenza del cDNA dell'allergene della polvere, il primo allergene ricombinante [2].

Una sostanza allergenica può così avere più frazioni che inducono allergie e si possono sviluppare diversi tipi di reazioni cliniche, a seconda della porzione verso la quale si è allergici. Per esempio, a proposito di frutta, nella pesca sono state identificate tre proteine che possono indurre allergie, chiamate Pru p1, Pru p3, Pru p4. Soggetti allergici alla pesca nella zona del Mediterraneo presentano allergie alla regione Pru p3 sviluppando una forma sistemica e più grave, mentre soggetti del centro-nord Europa sviluppano prevalentemente allergie più lievi contro la regione Pru p1. Questo è dovuto probabilmente al diverso trattamento delle pesche, essendo Pru p3 facilmente degradabile. Inoltre, Pru p3 è localizzata prevalentemente sulla buccia e non nella polpa. Sbucciando la pesca infatti si perde l'effetto allergico. Pertanto l'identificazione esatta dell'allergene primario, tramite l'uso di allergeni ricombinanti, aiuta nella scelta del trattamento del paziente allergico.

Oggi sono disponibili commercialmente più di 130 allergeni per analizzare in vitro le IgE specifiche.

Alcune molecole possono avere sequenze simili, per cui lo stesso anticorpo IgE può legarsi e indurre una risposta immunitaria con molecole diverse che presentano la stessa struttura. Si parla in questo caso di “cross reazione”. Quest’ultima solitamente può verificarsi tra specie vicine, come per esempio tra varie piante, tra vari acari oppure tra specie diverse come il gambero e l’acaro della polvere. La conoscenza molecolare di vari allergeni risulta pertanto importante per evitare reazioni, che altrimenti rimarrebbero nascoste, dovute appunto a cross reazioni. Altre molecole invece, presentano regioni uniche, per cui risulta più semplice identificare l’allergene primario <sup>[3]</sup>.

Gli allergeni ricombinanti sono anche una valida alternativa agli allergeni naturali, soprattutto quando quest’ultimi sono espressi in basse quantità.

La diagnosi molecolare di allergia utilizza sia allergeni naturali sia ricombinanti per distinguere tra l’intolleranza ed un’allergia. L’intolleranza determina una reazione a livello locale mentre l’allergia molecolare dà luogo ad una reazione sistemica ed a persistenza del sintomo clinico. Distinguere tra intol-

leranza, cross reazioni e allergene primario diventa fondamentale per scegliere un preciso protocollo di immunoterapia. Infatti, essendo quest’ultimo lungo e costoso, l’identificazione dell’allergene primario aiuta a formulare la diagnosi corretta, a scegliere i pazienti idonei per la terapia ed a contenere la spesa. Ovviamente questo nuovo approccio richiede ulteriori studi al fine di identificare allergeni non conosciuti ed ha portato all’aumento dei costi delle analisi, specialmente se un individuo risulta essere allergico a più sostanze.

In conclusione, gli allergeni ricombinanti non solo hanno aumentato considerevolmente la nostra conoscenza sui meccanismi immunitari delle allergie, ma rappresentano pure un arricchimento di tecniche per la diagnosi ed il trattamento delle malattie allergiche.

Presso la Bios SpA questi esami vengono effettuati giornalmente, con risposta a tre giorni lavorativi con lo strumento Phadia Immucap 250, Thermofischer. Attualmente vengono esaminati 201 allergeni naturali e 71 molecolari.



## BIBLIOGRAFIA

1. C. Alessandri, R. Ferrara, M. L. Bernardi, et al. Diagnosing allergenic sensitizations in the third millennium: why clinicians should know allergen molecule structures. *Clin. Transl Allergy* (2017) 7-21.
2. Tscheppe A., Breiteneder H. Recombinant Allergens in Structural Biology, Diagnosis and Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172:187-202.
3. Giorgio Walter Canonica, Ignacio J. Ansotegui et al. A WAO - ARIA - GAZLEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics.

# N

NUTRIZIONE

## La castagna, il cereale che cresce sull'albero

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

Le castagne sono un frutto tipico della stagione autunnale. In generale il frutto del castagno viene consumato cotto nei mesi di ottobre, novembre e dicembre, oppure impiegato per la preparazione di marmellate o dei marron glacé. Le varietà di castagne presenti in Italia sono moltissime (qualche centinaio) e le castagne che mangiamo normalmente sono il frutto del castagno che si differenzia dalle castagne dell'ippocastano, che sono invece dei semi. Le castagne sono piccoli frutti protetti da uno spesso guscio, contenenti tra l'altro moltissime sostanze dal potere antiossidante. Sono il succulento frutto del castagno europeo o *castanea sativa*, della famiglia delle Fagaceae. Presentano forme e gusti differenti a seconda della provenienza e delle condizioni climatiche. I marroni, invece, sono i prodotti dell'albero coltivato, quindi un prodotto standardizzato, pregiato, ma inevitabilmente più costoso. Perché un castagno inizi a fruttificare ci vogliono almeno 15 anni, ma prima che i suoi frutti si-

ano davvero buoni possono passarne anche più di 50.

Altra caratteristica: il castagno tollera abbastanza bene le basse temperature e subisce danni solo quando il termometro scende sotto i  $-25^{\circ}\text{C}$ . Questo frutto, definito anche "pane dei poveri", è un alimento ricchissimo di nutrienti, tant'è che, fino a qualche decennio fa, rappresentava la base alimentare della gente di montagna. In Toscana si chiamava il pan di legno, in quanto la castagna è prodotta da un albero. D'altra parte questa alimentazione monotona e "povera", se non integrata opportunamente, porta ad alcune patologie, tra le quali la pellagra. Solitamente, se un riccio contiene almeno 2 o 3 frutti si tratta di castagne, se ne contiene solo uno, si tratta probabilmente di un marrone. Le castagne sono un frutto atipico: sono molto meno ricche di acqua rispetto agli altri frutti conosciuti e particolarmente ricche di carboidrati, che le rendono un'alternativa al pane, alla pasta o alle farine. È indicata anche in caso di celiachia poiché non



contenente glutine ed è un alimento alternativo per i bambini allergici al latte vaccino o al lattosio. Le castagne sono un frutto particolarmente calorico (100 gr di castagne apportano 165 kcal) e molto sazianti, grazie alla gran quantità di carboidrati amidacei.

Per questo motivo andrebbero consumate con moderazione fuori pasto oppure sostituire altri alimenti nel pasto principale. Le castagne arrosto e secche sono più caloriche rispetto a quelle bollite (perché meno ricche di acqua). Le castagne contengono il 7% di proteine (2,9 g%), il 9% di lipidi (1,7 g%) e l'84% di carboidrati (36,7 g%). Sono un frutto molto digeribile (se ben cotto) e grazie all'abbondanza di fibra alimentare (4,7 g%), sono utili per preservare o ripristinare la regolarità intestinale.

Hanno anche un effetto prebiotico (composti in grado di essere utilizzati dalla nostra flora batterica come substrato di crescita) grazie alla presenza di componenti non digeribili dall'uomo. L'ingestione di castagne risulta essere utile per aumentare la vitalità dei microrganismi probiotici durante il passaggio nello stomaco. Sono invece sconsigliate in caso di meteorismo intestinale o colon irritabile. Come tutti gli alimenti di origine vegetale, le castagne

sono prive di colesterolo. Hanno un indice glicemico medio-alto, anche se minore rispetto alla farina bianca o al riso brillato e analogo a quello della farina integrale. Al tempo stesso sono ricche di diversi minerali e vitamine, in particolare di vitamine del gruppo B, vitamina E, vitamina K, potassio, fosforo, magnesio, zinco, rame e manganese. Infine, le castagne hanno proprietà antinfiammatorie grazie alla presenza di acidi fenolici, conosciuti per la loro potente azione antiossidante e per la loro capacità di prevenire una condizione di stress ossidativo.

In cucina, oltre alle caldarroste esiste la farina di castagne che viene utilizzata per la preparazione del tradizionale castagnaccio, da arricchire con uvetta e pinoli. Con le castagne si possono preparare ottime zuppe o preparare una purea utile per farcire le verdure ripiene. Sia la farina di castagne sia le castagne lesate sono ingredienti utili per la preparazione di torte e biscotti. In conclusione: sin dai tempi antichissimi la castagna è stata considerata un frutto di grande valore perché poteva sfamare negli inverni più rigidi, si conservava a lungo, si prestava a moltissime ricette e, addirittura, veniva usata come moneta di scambio.

## Olio extravergine di oliva: what else?

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



*I popoli del Mediterraneo cominciarono ad uscire dalla barbarie  
quando impararono a coltivare l'olivo e la vite.*

**(Tucidide)**

Chi non conosce l'olio extravergine di oliva (EVO)? È uno degli alimenti più tipicamente mediterranei; è parte della nostra cultura alimentare e non solo. Ha un altissimo valore, sotto tutti i punti di vista. Per olio extravergine di oliva si intende un olio ottenuto dalla prima spremitura delle drupe, ovvero dei frutti (olive). I processi di estrazione dell'olio extravergine di oliva sono esclusivamente meccanici (per pressione) escludendo totalmente l'impiego di mezzi o processi chimici. Gli altri oli (semi, arachidi, ecc.), invece, devono

per legge essere sottoposti anche a trattamenti diversi dall'estrazione meccanica e sono quindi ottenuti mediante sostanze chimiche come butano, propano ed esano. Gli acidi grassi, presenti nell'olio di oliva, sono caratterizzati da una molecola di carbonio che può essere di tre tipi: senza doppi legami (acidi grassi saturi), con un solo legame (acidi grassi monoinsaturi), con due o più doppi legami (acidi grassi polinsaturi). L'olio extravergine di oliva è costituito per il 75% da acidi grassi monoinsaturi, rappresentati soprattutto dall'acido olei-

co. Tanto più la molecola è ricca di doppi legami, tanto più è instabile e quindi maggiormente esposta ad ossidazione, alla formazione di perossidi e radicali liberi. Come si può osservare dalla tabella, tra i principali oli e grassi, l'olio extra vergine di oliva è quello dotato di una maggiore percentuale di acidi grassi monoinsaturi.

L'olio è costituito complessivamente da circa 300 sostanze diverse che insieme formano il patrimonio di caratteristiche chimiche, organolettiche e nutrizionale che lo rendono in assoluto il miglior condimento/nutimento. Tra queste innumerevoli sostanze particolarmente importante è la presenza dei polifenoli e di vitamine liposolubili come la vitamina A (betacarotenoidi) e i tocoferoli o vitamina E.

Quest'ultima, in particolare, è presente nell'olio extra vergine di oliva per 22 mg/100 g, mentre la margarina ha 12 mg/100 g e il burro contiene 2 mg/100 g. La validità dei processi di lavorazione dell'olio è certificata dal parametro acidità: il pH dell'olio extravergine di oliva è espresso in acidi grassi liberi di acido oleico (C 18:1); dal punto di vista legislativo-alimentare, un olio EVO non deve superare lo 0,8% di C 18:1 libero. La prevalenza di acido oleico conferisce all'olio extravergine di oliva proprietà ineguagliabili; questo acido grasso, chimicamente monoinsaturo determina infatti un punto di fumo sufficiente per la frittura. I grassi saturi hanno un punto di fumo maggiore degli insaturi ed i monoinsaturi hanno un punto di fumo maggiore dei

polinsaturi. L'EVO, in realtà, è uno dei migliori oli per friggere (anche se costoso) perché, anche a temperature piuttosto alte, non si decompone e non dà origine a sostanze dannose per l'organismo, come fanno altri oli. L'olio di oliva e olio extra vergine di oliva sono la stessa cosa? Olio di oliva e olio extra vergine sono due prodotti completamente diversi.

L'olio extra vergine è ottenuto solo ed esclusivamente dalla frangitura delle olive ed ha una percentuale di acido oleico inferiore allo 0,8 %. L'olio di oliva contiene per 2/3 olio di oliva raffinato e per 1/3 olio extra vergine di oliva. Quindi l'olio di oliva è una miscela di olio di oliva raffinato ed olio extra vergine di oliva. In virtù della composizione in acidi grassi l'EVO è uno dei condimenti più indicati per chi soffre di colesterolo alto.

L'olio extravergine d'oliva, infatti, aiuta a tenere sotto controllo i livelli del colesterolo LDL (quello cattivo), senza incidere negativamente sulla quantità del colesterolo HDL (quello buono). Inoltre l'olio extravergine d'oliva è ricchissimo di fenoli; sostanze antiossidanti che forniscono all'organismo una protezione contro i processi infiammatori e contro l'invecchiamento cellulare. L'EVO è un alimento indispensabile nell'alimentazione dei bambini ed è introdotto sin dalle primissime fasi dello svezzamento contribuendo al processo di mielinizzazione dell'encefalo e all'accrescimento muscolo-scheletrico e immunitario.

## COMPOSIZIONE IN ACIDI GRASSI DEI PRINCIPALI OLI E GRASSI

	Saturi	Monoinsaturi	Poliinsaturi
OLIO DI ARACHIDE	19	53	28
BURRO	49	24	3
OLIO DI COCCO	87	6	2
OLIO DI GIRASOLE	11	31	50
OLIO EXTRAVERGINE DI OLIVA	16	75	9
OLIO DI MAIS	15	31	50
OLIO DI SOIA	14	23	59
STRUTTO	43	43	12

(CENTRO DI RICERCA PER GLI ALIMENTI E LA NUTRIZIONE)

## FOCUS - OLIO DI OLIVA. NON È VERO CHE:

- *L'olio di oliva è più grasso dell'olio di semi.* Tutti gli oli apportano 9 chilocalorie per grammo. Non esistono quindi oli light. È vero invece che il burro è meno calorico dell'olio, perché contiene acqua (12-15%). L'olio di oliva non fa quindi ingrassare più dell'olio di semi.
- *L'olio di oliva non è digeribile facilmente.* È invece il più digeribile di tutti gli altri oli grazie alla sua elevata concentrazione di acidi grassi monoinsaturi, tra cui spicca l'acido oleico, utile per un migliore funzionamento delle funzioni epato-biliari.
- *La torbidità di un olio è indice di scarsa qualità.* Negli oli di oliva di buona qualità (extravergini e vergini), la torbidità, se l'olio non è stato sottoposto a filtraggio spinto, è un fenomeno naturale che con il tempo tende a ridursi. Sul fondo del contenitore, si forma un residuo dell'olio di oliva (deposito di morchia) che si consiglia di eliminare con un travaso.
- *Un olio che "pizzica in gola" ha un'acidità alta.* L'acidità dell'olio non è percepibile al gusto, ma si può determinare solo con apposita analisi in laboratorio. La sensazione di "pizzicore" (piccante) è, invece, una caratteristica positiva dell'olio tipica di prodotti giovani, in quanto connessa alla presenza di sostanze salutari antiossidanti (polifenoli e tocoferoli), e la sua intensità dipende essenzialmente dal tipo di coltivazione, dall'epoca di maturazione, dal sistema di estrazione e dalle modalità e durata di conservazione dell'olio. In molte regioni d'Italia c'è l'abitudine di ridurre la quantità di polifenoli per offrire al consumatore un prodotto al gusto più delicato. Gli antiossidanti combattono una guerra contro l'ossigeno contenuto nell'aria. Col passare del tempo, gli antiossidanti diminuiscono, attenuando pian piano anche il sapore piccante. Molte aziende vanno alla ricerca di oli meno freschi per soddisfare il consumatore non informato e non abituato ai sapori "naturali".
- *Dopo pochi mesi di conservazione l'olio perde le sue caratteristiche qualitative.* È falso. Un olio va

preferibilmente consumato entro 12-15 mesi, poiché dopo tale periodo perde i principali pregi organolettici (colore, sapore, aroma, ecc.). Tuttavia, soprattutto se l'olio deriva da cultivar caratterizzate da elevato contenuto in polifenoli, se la raccolta è stata fatta nel periodo ottimale e se la conservazione è stata adeguata, l'olio può mantenere elevate caratteristiche qualitative anche oltre un anno e mezzo.

- *I migliori contenitori per l'olio sono quelli in terracotta.* No, i migliori contenitori sono quelli in acciaio inossidabile. Ottimi sono anche i contenitori in vetro opachi (cioè non trasparenti alla luce). È preferibile che la forma dei contenitori abbia il fondo più stretto della parte centrale, come pure la bocca. Questo per ridurre la superficie di contatto rispettivamente con le morchie e l'aria. Sono da evitare i contenitori in materiale sintetico perché questi trasmettono facilmente l'odore del materiale all'olio.
- *L'olio giovane deve invecchiare di qualche mese.* Non è vero: è come comprare del pane fresco per poi mangiarlo dopo due o tre giorni, quando è vecchio.
- *Il colore dell'olio ne determina la qualità.* Il colore verde con riflessi gialli o meno intensi, dipende esclusivamente dalla cultivar, dal grado di maturazione e dal processo di estrazione. Il colore dell'olio è indice di alterazione soltanto in presenza di riflessi rossastri (ad esempio perché non è stato conservato al riparo dalla luce).

Per la prima volta, nel 2015 l'Istat segnala che gli operatori del settore olivicolo superano le 20 mila unità (20.327). Il 65,6% dei produttori è al Centro, 22,9% al Sud. Se gli altri Paesi europei a vocazione olivicola possiedono dalle 50 alle 70 cultivar (varietà di pianta coltivata), in Italia le varietà arrivano a più di 400. Esistono cultivar da olio (destinate quindi ad essere solo trasformate in olio), cultivar da mensa (quindi olive da tavola destinate ad essere conservate ed utilizzate in vari modi) ed infine olive che hanno un duplice impiego: da tavola e da olio. Mediamente l'olio ottenuto dalle olive corrisponde al 20% in peso, con variazioni dipendenti dalla cultivar, dall'epoca di raccolta, dalla carica produttiva, dall'andamento stagionale, dal siste-



ma di estrazione, ecc. Gli oli DOP (Denominazione di Origine Protetta), riconoscimento che viene dato dalla Comunità Europea, sono oli prodotti in determinate zone e devono rispettare un disciplinare di produzione che garantisce, oltre a caratteri di tipicità, standard qualitativi molto elevati. Gli oli DOP possono fregiarsi di tale titolo su tutto il territorio dei paesi della Comunità Europea. Il riconoscimento DOC (Denominazione di Origine Controllata), invece, è un riconoscimento valido solo sul territorio nazionale. Raccogliendo le olive a maturazione iniziale (fine ottobre, inizio novembre), si otterrà un olio con caratteristiche organolettiche di fruttato, più amaro e più piccante. Da olive raccolte a maturazione inoltrata, invece, si otterrà un olio meno fruttato e meno amaro. Inoltre, l'olio ottenuto da olive raccolte a maturazione iniziale è più ricco di sostanze antiossidanti, che aumentano la sua stabilità alla conservazione. Ultima considerazione. Non bisogna necessariamente essere degli esperti per capire se un extravergine di oliva è un buon olio. Per prima cosa dobbiamo procurarci un piccolo bicchiere di vetro e una mela, per cancellare le sensazioni tra un assaggio e l'altro. Versate due cucchiaini di olio extravergine di oliva nel bicchiere di vetro agitando e cercate di valutare la fluidità disponendo l'olio contro luce. L'olio extravergine di oliva ha un grado di fluidità medio-basso. La fluidità alta è tipica degli oli ad alto contenuto

di acidi grassi polinsaturi, come l'olio di semi. Adesso fate girare l'olio sulle pareti del bicchiere e osservate il colore. Un colore verde è sintomo di raccolta giovane, mentre giallo di raccolta matura del frutto. L'odore dell'olio e magari di verdura, frutta o erba ci darà elementi sufficienti per stare tranquilli. L'assaggio consente di individuare alcuni sapori fondamentali: l'amaro, il dolce, l'aspro e il salato. In particolare sulla punta della lingua si apprezza il dolce, sui lati il salato, nella parte centrale l'aspro e sul posteriore l'amaro, ma è possibile percepire anche altre sensazioni molto importanti come l'astringente e il piccante. Ricordiamo che l'amaro-piccante di un olio extravergine è un pregio che assume un valore importante per via dell'alto contenuto di polifenoli (antiossidanti). Ma diversi consumatori scambiano questo pregio per un difetto associando il gusto percepito ad un olio pesante o peggio ancora acido.

In conclusione, la dieta mediterranea (Mediet) è un modello alimentare che caratterizza uno stile di vita e cultura che contribuisce a migliorare la salute e la qualità della vita. Il Mediet riflette i modelli alimentari tipici delle regioni mediterranee, dove l'olio d'oliva svolge un ruolo essenziale nella piramide alimentare. L'olio extravergine di oliva si trova al centro ed è considerato la principale fonte di grassi alimentari a causa della sua elevata qualità nutrizionale.

# M

STORIA DELLA MEDICINA

## Fabrizio di Acquapendente: un onore tutto italiano

*Fabio Ferro - Specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica - Consulente Gruppo Bios SpA*



**Girolamo Fabrizi d'Acquapendente (1533 - 1619)**

La medioevale via Francigena, o via Romea, nella descrizione del vescovo Sigerico, al ritorno da Roma

a Canterbury nel X secolo, attraversava la Francia, valicava le Alpi al passo del S. Bernardo, e proseguiva verso la città dell'apostolo Pietro, meta del pellegrinaggio cristiano. In realtà erano numerosi i percorsi dall'Europa Occidentale verso l'Italia, come i rami di un albero, che confluivano, passato l'arco alpino in una serie di varianti, a seconda delle stagioni e delle condizioni politiche del momento, e che infine diventavano un unico percorso verso Roma.

Almeno una radice proseguiva al sud per la Terra Santa. Una sorta di Autostrada del Sole ante litteram. Tante lingue e culture, tradizioni e costumi che si mescolarono e che furono il primo abbozzo di un'identità europea. Al confine tra Lazio e Toscana la via Francigena passava per Acquapendente. Un viaggio pericoloso, almeno fino a quando Sisto V, il papa contadino, non decise di farla finita con il brigantaggio, che richiedeva obbligatorie tappe di ristoro per uomini e cavalli. Oggi nella provincia di Viterbo il comune

di Acquapendente conta poco più di 5.000 abitanti ma un tempo era l'ultima tappa prima di Roma. Quando Matilde di Canossa donò i suoi possedimenti alla Chiesa Romana, Acquapendente fu posta nella Diocesi di Orvieto. Di notabili non ne ebbe molti ma almeno uno, Girolamo Fabrici, deve essere ricordato.

Dalla sua istituzione, nel 1901, Il premio Nobel per la Medicina è stato attribuito a 258 scienziati, più del numero degli anni trascorsi da allora perché diversi studi sono stati svolti in collaborazione. Al primo posto, con notevole distacco dal secondo, gli Stati Uniti con 105 premi. Gli italiani sono ottavi, dopo l'Australia e prima del Canada, ma la maggior parte ha svolto la ricerca all'estero, vera "fuga dei cervelli" ante litteram. Ho chiesto a un buon numero di medici, di ogni età, di citarmi almeno 10 Nobel per la Medicina. Pochi sono arrivati a 3 e neppure tutti hanno ricordato Rita Levi Montalcini che vinse il Nobel nel 1986 insieme a Stanley Cohen per la scoperta dei fattori di crescita cellulare. Confesso di far parte di quelli che non arrivano a 5, tra i quali ricordo l'argentino Bernardo Hussai, perché il suo trattato di Fisiologia mi ha accompagnato per il secondo e terzo anno del percorso universitario.

È vero che non sempre alle scoperte può essere attribuito un valore pratico pari a quello della penicillina o del vaccino contro la poliomielite, che molti riconoscimenti sono diretti a specializzazioni diverse dalla nostra e che, in definitiva, il risultato pratico della ricerca di base avrà, se l'avrà, un'applicazione pratica futuribile. È un vero peccato che un riconoscimento analogo al Nobel non ci fosse all'alba della scienza medica perché saremmo stati noi italiani i più premiati. La Medicina ha radici millenarie ma è certamente nata nel bacino mediterraneo, in Egitto e poi in Grecia e a Roma. Dal XVI secolo, quando gli europei sbarcarono in quelle terre oltreoceano, i cosiddetti "selvaggi" vivevano in tende o capanne, mentre da noi si costruivano basiliche con cupole che sveltavano verso il cielo, ornate da affreschi e dipinti che hanno influenzato l'arte europea. E c'erano già le facoltà di Medicina, prima tra tutte quella di Bologna, fondata nel 981.

Girolamo Fabrici nacque ad Acquapendente in una data incerta tra il 1533 e il 1537. La famiglia era antica e nobile ma con risorse economiche limitate e, quando, a 17 anni, iniziò a frequentare l'università di Padova ciò fu possibile solo grazie all'aiuto di alcune nobili casate venete, tra le quali i Foscarini, i Donà e i Loredan che avevano intuito le capacità del nobile rampollo. Nel 1559 gli fu conferita la laurea in Filosofia e Medicina. Può sembrare insolito mettere insieme due materie apparentemente così diverse. Invece, allora come oggi, per malattie senza possibile soluzione, un rapporto empatico con il paziente dovrebbe essere fondamentale.

Oggi che la legge impone di informare il malato della prognosi, anche se infausta e soprattutto se a breve termine, è innegabile che una formazione filosofica potrebbe aiutare a varcare l'indefinito confine tra corpo e anima dove la medicina "tecnologica" non potrà arrivare.

Girolamo fu allievo di Gabriele Falloppio al quale subentrò nella cattedra di Anatomia e Chirurgia. Quando fu ammesso al Sacro Collegio dei Filosofi e dei Medici era già famoso come chirurgo e anatomista. Restò nel suo ruolo "a vita" con il titolo di "Sopraordinario nella Lettura di Anatomia" conferitogli nel 1600 e di "Sopraordinario per la Chirurgia" che gli fu attribuito nel 1603. Nel Palazzo del Bo di Padova si può visitare il Teatro Anatomico Stabile, da lui voluto, inaugurato nel 1594. Prima le lezioni erano per lo più svolte all'aperto per ridurre il tanfo della decomposizione dei cadaveri.

Dicono che non fu molto apprezzato come insegnante per via di un carattere che fu definito pigro e scontroso. Inoltre, non si faceva intendere bene per una disfonia cronica. A dimostrazione che l'università non è da allora cambiata ostacolò un suo allievo, Giulio Cesare Casseri, le cui lezioni erano più apprezzate delle sue. Dalla sua scuola uscirono però medici famosi come, oltre a Casseri, Adrian van den Spieghel, Olaus Wormius, Caspar Bartholin e William Harvey.

Fabrizio d'Acquapendente ha dato contributi fondamentali nello studio dell'anatomia, dell'embriologia e della chirurgia. Descrisse per primo l'esistenza

delle valvole venose (*De venarum ostiolis*, 1603). Come chirurgo Girolamo fu ancora più famoso che come insegnante, avendo in cura, e con successo, i notabili dell'epoca. Tra questi anche Galileo Galilei.

Dalla sua capacità ricavò grandi profitti ma gli si riconobbe che curava gratuitamente i poveri. Dette il

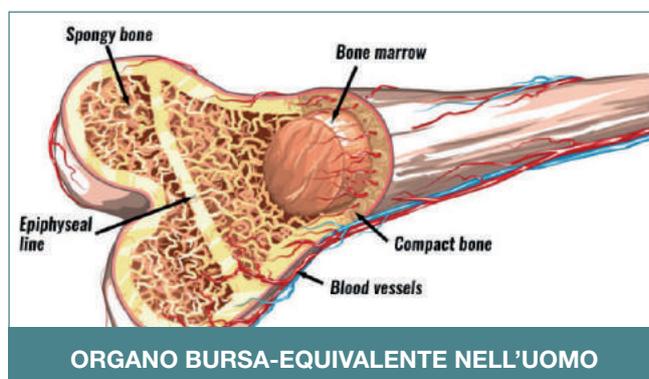
nome a un piccolo organo sacciforme collocato dietro l'intestino, che pensava presente solo nel sesso femminile ritenendolo deputato alla riproduzione. Solo dopo il 1956 alla "borsa di Fabrici" è stata riconosciuta la natura linfatica e un ruolo fondamentale nella sintesi degli anticorpi.

## LA BORSA DI FABRIZIO

Giuseppe Luzi - Immunologo Clinico

Negli uccelli la borsa di Fabrizio (*Bursa cloacalis* o *Bursa fabricii*) è sede di ematopoiesi ed ha un ruolo importante perchè le cellule che si sviluppano in questa sede anatomica diventano capaci di produrre anticorpi. Molto tempo è stato necessario per identificare nella specie umana un organo equivalente alla "Borsa di Fabrizio" descritta negli animali.

Studi fondamentali di B. Glick, M. D. Cooper e R. Good dimostrarono come il sistema immunitario dell'uomo abbia sostanzialmente due braccia. Nei mammiferi l'organo borsa-equivalente è il midollo osseo. I linfociti che maturano nella *borsa di Fabrizio* [ma anche *Bone marrow*] diventeranno i B (appunto, da Borsa) e saranno capaci di produrre anticorpi, mentre i linfociti che completano il loro sviluppo nel timo saranno responsabili della risposta cellulo-mediata (per questo si chiamano T, da timo). I linfociti T non producono anticorpi ma citochine e altre sostanze chimiche.



## BIBLIOGRAFIA

Renato Stoppani. *La Via Francigena. Una strada Europea nell'Italia del Medioevo.* - Le Lettere. Firenze, 1988

Giovanni Caselli. *Via Romea. Cammino di Dio.* Giunti Gruppo Editoriale, Firenze, 1990

L'opere chirurgiche del Signor Girolamo Fabritio D'Acquapendente. In Bologna, M.DC.LXXVIII

## Le vaccinazioni obbligatorie e quelle raccomandate: 2017 anno della svolta

*Guido Castelli Gattinara - Direttore del Centro Vaccinazioni Ospedale Bambino Gesù - Roma*



### Come funzionano i vaccini

I vaccini sono preparati biologici costituiti da microrganismi uccisi o attenuati, oppure da alcuni loro antigeni, o da sostanze da loro prodotte e rese innocue (ad esempio il tossoide tetanico) o infine da proteine ottenute con tecniche di ingegneria genetica (es. Epatiche B). La funzione di un vaccino è quella di esporre un organismo a una **piccola quantità di antigeni**, componenti di virus o batteri che causano malattie, per consentire al sistema immunitario di riconoscerli come

“estranei” evocando una **risposta immunitaria specifica** (immunità umorale e cellulare) simile a quella causata dall’infezione naturale, **senza** provocare la malattia o le sue complicanze.

Il principio alla base di questo meccanismo è la “**memoria immunitaria**”, cioè la capacità del sistema immunitario di ricordare quali antigeni, caratteristici dei vari microrganismi, hanno in precedenza attaccato il nostro organismo. Questo riconoscimento permette di “montare” velocemente (da sette a dieci giorni) una risposta tanto efficace da eliminare l’agente infettivo prima che possa sviluppare la malattia. L’assenza di una memoria immunitaria è il motivo per cui i bambini vanno incontro alle malattie infettive più frequentemente dell’adulto. Senza le vaccinazioni un individuo impiega due settimane di tempo per produrre una quantità di anticorpi sufficiente a contrastare l’infezione, periodo durante il quale il microrganismo può causare danni anche gravi. Per alcuni vaccini è necessario effettuare richiami (dosi booster), ovvero somministra-

zioni ripetute più volte per ottenere una risposta valida e persistente nel tempo.

### Somministrazione in dose singola e dosi multiple

I vaccini possono essere somministrati **una o più volte** per diversi motivi legati al tipo di vaccino e alla risposta che determina. Infatti alcuni vaccini - specie nei primi anni di vita - forniscono un minore livello di protezione dopo una singola dose; sono quindi necessarie **dosi aggiuntive (richiami)** che stimolano una risposta efficace, soprattutto più protratta nel tempo, grazie alla maggior espansione dei cloni di **linfociti di memoria** (memory T cells). In altri casi (pertosse, tetano e difterite), dosi multiple sono necessarie per indurre un'adeguata risposta immunitaria, che in ogni caso si perde con il tempo. Questi vaccini vanno quindi ripetuti ogni 10 anni. Alcuni vaccini invece proteggono da agenti che cambiano con notevole frequenza - come il virus influenzale stagionale - e richiedono una nuova versione antigenica praticamente ogni anno.

Alcuni vaccini vengono somministrati più volte anche se non è strettamente necessario un richiamo: sono ripetuti solo per fare in modo che **un numero maggiore di persone sia protetto**. I vaccini per morbillo o varicella, se efficaci, sono in grado di montare un'immunità permanente per tutta la vita. Tuttavia questa risposta immunitaria avviene solo nell'80% dei vaccinati: quindi solo se moltiplichiamo per 2 questa probabilità dell'80% arriviamo a una copertura nella popolazione **pari al 99%**.

#### Domanda:

**è pericoloso rifare un vaccino che è stato già fatto, o un vaccino dopo aver già avuto la malattia?**

#### No!

**Vaccinazioni ripetute se il soggetto è già immunizzato (con la malattia o un pregresso vaccino) possono essere inutili ma non sono dannose.**

### Tipologie di vaccino

I vaccini possono essere costituiti da agenti **vivi ma attenuati**, come per morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla e tubercolosi: prodotti a partire da agenti infettivi resi non patogeni, cioè incapaci di causare la

malattia. Molti vaccini sono **inattivati**, come quelli per l'epatite A, la poliomielite e l'antinfluenzale split: questi prodotti utilizzano virus o batteri uccisi tramite esposizione al calore o con sostanze chimiche. Altri vaccini sono costituiti da **antigeni purificati**, come quelli per la pertosse acellulare, l'anti-meningococco e l'antinfluenzale a sub-unità, prodotti attraverso raffinate tecniche di purificazione delle componenti batteriche o virali. Esistono poi i vaccini costituiti da **anattossine**, come quelli per tetano e difterite, prodotti utilizzando molecole provenienti dall'agente infettivo, che non sono in grado di provocare la malattia, ma sono sufficienti per attivare le difese immunitarie dell'organismo. Infine i vaccini a **Dna ricombinante**, come quelli per epatite B e meningococco B, sono prodotti clonando e producendo una grande quantità di un determinato antigene.

Alcuni vaccini possono contenere, in piccole quantità, un adiuvante per migliorare la risposta immunitaria, un conservante (o un antibiotico) per prevenire la contaminazione del vaccino da parte di batteri, qualche stabilizzante per mantenere inalterate le proprietà del vaccino durante lo stoccaggio.

### Profilassi post esposizione

Nonostante la vaccinazione sia per definizione un intervento preventivo, che quindi va effettuato prima dell'esposizione all'agente infettivo, in alcuni casi può essere utilizzata anche **a esposizione avvenuta** costituendo una "profilassi post-esposizione". Tipico esempio è la vaccinazione contro la rabbia, effettuata a soggetti morsi o in contatto con un animale rabbico. Questo perché il virus della rabbia necessita di un certo tempo per raggiungere il sistema nervoso e causare i sintomi della malattia, tempo durante il quale il vaccino è in grado di stimolare una risposta immunitaria che elimina il virus prima che la malattia si manifesti.

Anche le vaccinazioni contro morbillo e varicella possono essere efficaci **subito dopo l'esposizione** all'agente infettante: il vaccino contro il morbillo, se somministrato entro 72 ore dall'esposizione, può **prevenire la malattia o ridurne la gravità**. Per quanto riguarda la varicella, gli studi finora condotti indicano che è utile la vaccinazione sino a 5 giorni dopo l'esposizione al virus.

Il vaccino anti-influenzale, invece, merita una menzione a parte perché il virus cambia ogni anno e quindi la composizione del vaccino viene decisa, su indicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms), in base ai ceppi che si prevede circoleranno maggiormente durante il periodo invernale.

### Pericolosità dei vaccini

Molti dubbi sulla potenziale pericolosità dei vaccini affliggono i genitori, spesso confusi da troppe informazioni contraddittorie. Bisogna quindi ribadire con fermezza che i vaccini **non sono affatto pericolosi** e vengono effettuati in tutti i paesi del mondo in centinaia di migliaia di bambini ogni giorno. L'Organizzazione Mondiale della Sanità calcola che grazie alle vaccinazioni ogni anno vengono evitati tra **2 e 3 milioni di morti**. Esiste infatti un ferreo controllo sulla sicurezza dei vaccini, effettuato costantemente da varie agenzie internazionali (OMS, CDC, FDA, ECDC, AIFA, ecc.) che garantiscono la qualità dei vaccini come di tutti i farmaci. Sebbene non sia possibile escludere che un vaccino possa causare un effetto avverso (nessuna azione ha un rischio zero, nemmeno attraversare la strada...) **gli effetti collaterali più gravi sono oggi eccezionali, mentre i vantaggi sono innumerevoli**: mentre nessuno può morire per un vaccino, migliaia di bambini muoiono o subiscono gravi danni per malattie infettive che un vaccino avrebbe potuto evitare. Per fare un esempio, in Giappone nel 1975 i bambini hanno smesso di ricevere il vecchio (e non più usato) vaccino contro la pertosse a cellule intere, perché frequentemente provocava effetti collaterali anche gravi. Nei tre anni precedenti la sospensione del vaccino, ci sono stati in Giappone 400 casi e 10 decessi per pertosse. Nei tre anni successivi alla sospensione del vaccino antipertosse ci sono stati 13.000 casi e 113 morti per pertosse. Va notato che sebbene gli effetti collaterali del vecchio vaccino antipertosse fossero alti, nessun bambino è mai morto a causa del vaccino antipertosse! Oggi il nuovo vaccino acellulare è **molto più sicuro**, tanto da essere raccomandato nell'ultimo trimestre di gravidanza, per proteggere il neonato nei primi mesi di vita, prima che inizi la propria vaccinazione.

Molti si chiedono se non sia pericoloso fare tanti

vaccini insieme. Tuttavia bisogna considerare che il nostro sistema immunitario affronta ed elimina centinaia di antigeni (proteine nemiche) ogni momento. Qualsiasi virus del raffreddore ha decine o centinaia di antigeni che possono facilmente essere eliminati. I pochi antigeni di un moderno vaccino combinato o di più vaccini insieme **non disturbano affatto il sistema immunitario**, anzi, in combinazione lo stimolano meglio.

Non è neanche corretto considerare troppo piccoli i lattanti che iniziano le vaccinazioni a 3 mesi. Le capacità del sistema immunitario che stimoliamo con i vaccini **è maggiore nei bambini più piccoli che negli adulti**; è solo la memoria immunitaria che è più breve per cui spesso dobbiamo fare **più dosi** (di 'richiamo') per potenziarla. D'altra parte questa è la fascia di età nella quale le malattie infettive sono più pericolose, come per le meningiti e la poliomielite che proprio nei primi anni di vita sono più frequentemente mortali. Per questo i vaccini vengono effettuati molto precocemente, **per proteggere i bambini prima possibile**, fornendo in molti casi una protezione che durerà per tutta la vita.

### La resistenza verso le vaccinazioni

La paura degli effetti collaterali da vaccinazione ha determinato la crescente resistenza alle vaccinazioni, fenomeno diffuso non solo in Italia. Lo scetticismo verso i vaccini deriva da un **falso senso di sicurezza** per la ridotta frequenza delle malattie infettive, che sono davvero diminuite, ma proprio grazie alla vaccinazione (es. poliomielite). L'unica malattia scomparsa - e un tempo assai diffusa e gravissima - il vaiolo - è stata eliminata proprio dalla vaccinazione di massa. Il fatto che alcuni siano contro le vaccinazioni è solo dovuto alla **scarsa conoscenza dei vantaggi** forniti dalle vaccinazioni. In tutto il mondo i bambini vengono vaccinati così come avviene nel nostro Paese, ma con coperture spesso maggiori. Lo scetticismo, il calo delle coperture e i gravi richiami delle agenzie per la sicurezza internazionale (OMS) hanno indotto il Governo a reintrodurre per decreto l'obbligo delle vaccinazioni. Il Ministro Lorenzin con il **Decreto Legge n. 73/17**, ha previsto una serie di vaccini obbligatori (10 vaccini) come e ancor più di altri Paesi europei.

## Vaccinazioni obbligatorie

Con la legge n. 119 del 31/7/2017 sono state introdotte in Italia nuove disposizioni in materia di prevenzione vaccinale: **le vaccinazioni obbligatorie sono passate da 4 a 10**. Questa disposizione nasce dall'esigenza di recuperare e mantenere i livelli di copertura vaccinale ottimali già raggiunti negli anni scorsi, e che nell'ultimo periodo hanno registrato un **significativo calo, scendendo al di sotto della soglia considerata di sicurezza** dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (95%). Infatti un buon livello di copertura vaccinale limita la diffusione di alcune importanti malattie, garantendo così anche la **protezione indiretta** di coloro che per particolari e gravi motivi di salute non possono essere vaccinati: la cosiddetta **immunità di gregge**.

Per i minori italiani e stranieri di età compresa tra 0 e 16 anni (ovvero al compimento del 17° anno), le seguenti vaccinazioni sono obbligatorie e gratuite, in base alle indicazioni per età previste dal piano nazionale di prevenzione vaccinale:

- Anti-poliomielitica
- Anti-difterica
- Anti-tetanica
- Anti-epatite B
- Anti-pertosse
- Anti-Haemophilus influenzae tipo B
- Anti-morbillo
- Anti-rosolia
- Anti-parotite
- Anti-varicella (solo per i nati dal 2017, dopo il compimento dell'anno di età).

Alle vaccinazioni contro poliomielite, tetano, difterite ed epatite B che erano già obbligatorie, si sono aggiunte quelle contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. **Restano fortemente raccomandate** - e per questo offerte attivamente e gratuitamente ai nuovi nati - le vaccinazioni anti-meningococco C, anti-meningococco B, anti-pneumococco, anti-rotavirus.

Sono esonerati dall'obbligo vaccinale in maniera definitiva coloro che hanno già contratto la malattia, comprovata dalla notifica del medico o dagli esiti dell'analisi sierologica. Chi ha contratto la malattia e quindi risulta

immunizzato "naturalmente", può adempiere agli obblighi vaccinali mediante somministrazione di vaccini in cui sia assente l'antigene per la malattia infettiva per la quale sussiste l'immunizzazione (es. non fare il vaccino antivaricella). Ma se il vaccino senza una singola componente non fosse disponibile (ad esempio il MPR senza morbillo), la profilassi viene completata utilizzando vaccini combinati che comunque **non sono controindicati**. Un'analisi sierologica per la verifica dello stato immunitario di una malattia per la quale è prevista la vaccinazione obbligatoria, se ritenuta opportuna, può essere prescritta dal medico/pediatra di famiglia e limitatamente alle malattie che conferiscono immunità permanente. Tale procedura viene in genere sconsigliata per la maggior complessità della procedura, lo spreco di risorse e il fatto che un 'buco' per il prelievo spesso non evita quello per il vaccino.

Le vaccinazioni obbligatorie possono essere evitate o differite solo quando sussista un **accertato pericolo per la salute** del minore, in particolare sono:

- esonerate definitivamente in caso di documentata presenza di condizioni cliniche che le controindicano, certificate dal medico/pediatra di famiglia;
- differite temporaneamente, quando una o più vaccinazioni siano controindicate in presenza di condizioni cliniche che sconsiglino temporaneamente la vaccinazione.

## Mancata osservanza dell'obbligo vaccinale

In caso di mancata osservanza dell'obbligo vaccinale i genitori o affidatari del minore di 16 anni di età sono invitati a **recuperare le vaccinazioni non effettuate**. In caso contrario è prevista una sanzione amministrativa da 100 a 500 euro. Non incorrono nella sanzione coloro che provvedono - nei termini indicati dall'ASL all'atto della contestazione - a far somministrare al minore le vaccinazioni mancanti (o la prima dose del ciclo vaccinale), a condizione che il completamento del ciclo previsto per ciascuna vaccinazione obbligatoria avvenga nel rispetto della tempistica stabilita dalla scheda vaccinale per età.

Per l'anno scolastico 2017-2018, **tutti i minori di 16 anni - anche stranieri** - dovranno presentare alle scuole, ai servizi educativi per l'infanzia, ai centri di forma-

zione professionale e alle scuole private non paritarie, una idonea documentazione che attesti:

- l'effettuazione delle vaccinazioni obbligatorie previste per età
- l'esonero per immunizzazione naturale se la malattia è stata contratta
- l'omissione per motivi di salute
- il differimento temporaneo per condizioni cliniche che le controindichino
- l'avvio del recupero delle vaccinazioni con formale richiesta di vaccinazione all'ASL competente (prenotazione dell'appuntamento).

### Scadenze per la presentazione della documentazione

Le scadenze per l'anno scolastico 2017-2018 prevedono, in caso d'inadempienza, la presentazione entro il 10 marzo 2018 della **documentazione comprovante il vaccino** anche nei casi in cui - tramite un'autocertificazione (DPR 28/12/2000 n.445) redatta dai genitori - i minori inadempienti erano stati ammessi a scuola, al fine di dare il tempo necessario per effettuare il previsto recupero vaccinale

### Mancata presentazione della documentazione nei termini previsti

La mancata presentazione della documentazione richiesta è segnalata all'ASL per gli adempimenti di competenza. **I minori da 0 a 6 anni non potranno essere ammessi** a frequentare i servizi e le scuole dell'infanzia

incluse quelle private non paritarie, in quanto la presentazione della documentazione richiesta costituisce, in questo caso, requisito per l'accesso.

Per gli altri gradi d'istruzione la mancata presentazione della documentazione determina l'applicazione di una **sanzione amministrativa pecuniaria** ma non costituisce requisito di accesso alla scuola dell'obbligo (scuola primaria, secondaria di primo grado, secondaria di secondo grado) e ai centri di formazione professionale.

### Il Piano Nazionale Profissi Vaccinale (PNPV) e i nuovi vaccini

Oltre alle vaccinazioni per le quali, da anni, sono previsti programmi nazionali di immunizzazione (difterite, tetano, polio, epatite B, Haemophilus influenzae B, pertosse, pneumococco, morbillo, parotite, rosolia, meningococco C nei nuovi nati, HPV nelle ragazze 11enni e influenza nei soggetti di età  $\geq 65$  anni); il Piano Nazionale di Profilassi Vaccinale 2017-2019 introduce nel calendario vaccinale, e di conseguenza nei Lea (Livelli essenziali di assistenza), anche le vaccinazioni **anti-meningococco B**, **anti-rotavirus** e **anti-varicella** nei nuovi nati; **anti-HPV** nei maschi 11enni; il vaccino anti-meningococco **tetravalente ACYW135** e il richiamo **anti-polio** con IPV negli adolescenti; la vaccinazione anti-pneumococco (**PCV13 coniugato +PPV23 polisaccaridico**) e quella contro l'Herpes zoster nei 65enni.

*“I vaccini sono una delle più grandi scoperte mediche mai fatte dall'uomo. Essi hanno contribuito in modo fondamentale a incrementare la speranza di vita delle popolazioni: la loro importanza è paragonabile, per impatto sulla salute, alla possibilità di fornire acqua potabile alla popolazione”.*

#### Risorse utili

- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017/2019 - Ministero della Salute [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf)
- WHO Health 2020: the European policy for health and well-being <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-policy/health-2020-the-european-policy-for-health-and-well-being>
- European Centre for Disease Prevention and Control <https://ecdc.europa.eu/en/immunisation-and-vaccines>
- Il valore scientifico e sociale della vaccinazione - VaccinarSi [www.vaccinarsi.org/...rischi-vaccinazioni/il-valore-scientifico-e-soc](http://www.vaccinarsi.org/...rischi-vaccinazioni/il-valore-scientifico-e-soc)
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: The Pink Book 13th Edition. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>
- SIF - SITI - SIP - FIMMG - FIMP. I vaccini e le vaccinazioni. 2017 [http://www.sifweb.org/documenti/PositionPaper/position\\_paper\\_2017-02-01](http://www.sifweb.org/documenti/PositionPaper/position_paper_2017-02-01)
- Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC MMWR January 2011/60 (RR02)1-60. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>

# SELECTA

## ***Bisogna faticare***

*Dubitare di tutto o credere a tutto sono due soluzioni ugualmente comode che ci dispensano, l'una come l'altra, dal riflettere.*

*Henri Poincaré*

## ***Se lo dice lui...***

*Le macchine mi colgono di sorpresa con grande frequenza.*

*Alan Turing*

## ***Un buon caffè aiuta***

*Nel sogno c'è sempre qualcosa di assurdo e confuso, non ci si libera mai della vaga sensazione che è tutto falso, che un bel momento ci si dovrà svegliare.*

*Dino Buzzati*

## ***Almeno, in prima approssimazione...***

*Felice colui che riconosce in tempo che i suoi desideri non vanno d'accordo con le sue disponibilità.*

*Wolfgang Goethe*

## ***Mica sempre... a qualcuno riesce lo stesso***

*Il successo dipende dalla preparazione precedente, e senza una tale preparazione c'è sicuramente il fallimento.*

*Confucio*

# L'IMMAGINE



New York (USA)

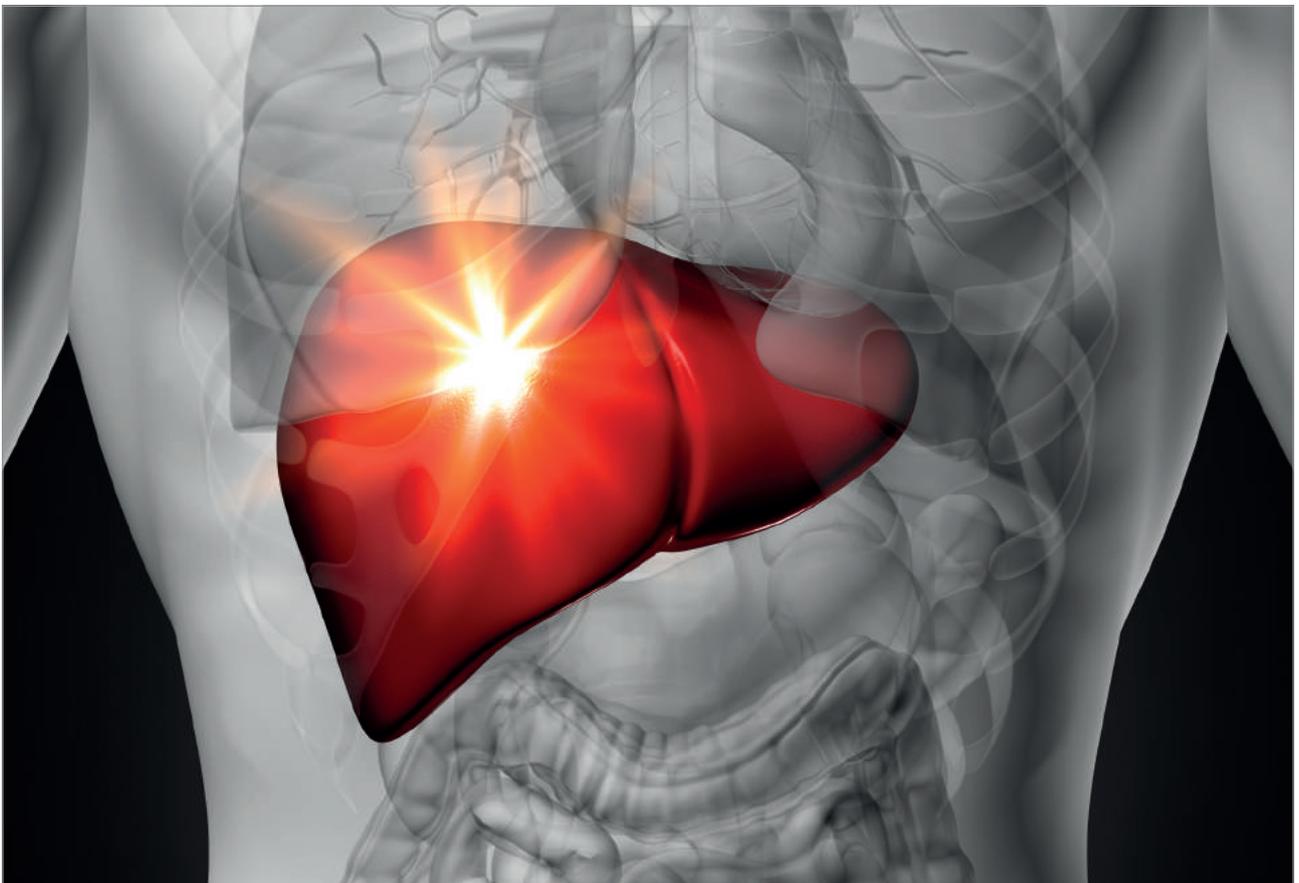
*Uno spettacolo premonitore? (foto di Max&Max)*

# E

EPATOLOGIA

## Troppi fegati grassi: guai in arrivo

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



Nella classica ecotomografia del fegato, quella fatta di routine per un check-up e se c'è qualche doloretto al fianco dx, non è infrequente il riscontro di una steatosi epatica, spesso lieve, talora moderata, non di rado medio-grave. Il significato di questo “segnale” non è però adeguatamente considerato e può essere in qualche modo sottovalutato se il paziente non viene informato con chiarezza.

Cosa è dunque la steatosi epatica? È il “fegato grasso”, dovuto a diversi fattori, che può comportare vari danni cellulari fino alla necrosi e fibrosi. Il fegato (gli inglesi lo chiamano non a caso... *liver*) è un organo fondamentale nel metabolismo dei lipidi ed è responsabile per l'inattivazione di numerose sostanze tossiche. La presenza di una modesta concentrazione di grasso può essere del tutto fisiologica, ma se viene superata la soglia del 5-10% la condizione può diventare patologica. Anche se non esistono dati assoluti si considera che la steatosi riguardi oltre il 30% della popolazione nel mondo occidentale e in modo preoccupante nei bambini e adolescenti. Tuttavia i valori salgono di molto quando prendiamo in esame i soggetti obesi e/o diabetici.

In generale le varie forme di steatosi epatica possono essere distinte in base alla causa:

- 1) aumentato apporto di grassi e scarsa attività fisica;
- 2) assunzione di alcol;
- 3) incremento della produzione endogena.

Di particolare interesse è la “steatosi epatica non-alcolica” (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) che è la più comune forma di malattia epatica cronica sia nei bambini che negli adulti dei paesi occidentali <sup>[1]</sup>. La NAFLD include una serie di alterazioni epatiche che vanno dalla semplice steatosi, alla steatoepatite non-alcolica (NASH), alla cirrosi e all'epatocarcinoma (HCC), senza che sia correlabile al consumo cronico di alcool. Per definizione il quadro è caratterizzato da accumulo di grassi superiore al 5% nelle cellule epatiche in assenza di assunzione di alcol o di altre cause di malattie epatiche, quali l'epatite autoimmune, da farmaci o di natura virale <sup>[2]</sup>. La NAFLD è associata a obesità viscerale, insulino-resistenza (IR), ipertensione e disli-

pidemia. Si può considerare la “manifestazione” epatica della nota sindrome metabolica<sup>[3]</sup>. Numerosi studi hanno evidenziato che la prevalenza della sindrome metabolica e della condizione di pre-diabete aumentano quando cresce la quantità di grasso accumulatasi nel fegato. Altre osservazioni hanno evidenziato associazione tra NAFLD e aterosclerosi subclinica e alterazioni cardiache <sup>[4-5]</sup>. Inoltre diversi studi suggeriscono che la NAFLD è associata ad un aumentato rischio di malattia renale cronica, definita in base al valore della filtrazione glomerulare renale e/o l'microalbuminuria e/o evidente proteinuria <sup>[7-9]</sup>.

Sotto il profilo epidemiologico La NAFLD rappresenta ai nostri giorni la principale causa di malattia epatica cronica nel mondo occidentale tra gli adulti e, in modo sempre più rilevante anche in bambini e adolescenti. Nella popolazione adulta, i dati più aggiornati, stimano una prevalenza globale di NAFLD del 25%, con una variabilità marcata in base a età, sesso, regione di provenienza e, nell'ambito della medesima area geografica, etnia di appartenenza. Tra gli individui con NAFLD, la prevalenza globale di NASH, diagnosticata mediante biopsia epatica, varia invece tra il 20 e 50%, con maggiori frequenza e severità negli uomini rispetto alle donne, sebbene il ruolo protettivo del sesso femminile si riduca in fase post-menopausale.

Lo studio National Health and Examination Survey su adolescenti americani tra 12 e 19 anni, nel periodo 2007-2010, ha evidenziato una prevalenza di NAFLD pari al 6,9%, valore tre volte più alto rispetto a quello riferito al precedente periodo 1988-1994. In un altro studio noto come CATCH (Child and Adolescent Trial of Cardiovascular Health) in soggetti delle scuole superiori, la prevalenza di NAFLD, identificata mediante l'aumento degli enzimi di funzionalità epatica in particolare la alaninoaminotransferasi >40 U/L, ammonta al 36% nei soggetti ispanici, 22% nei caucasici e 14% negli afro-americani. In Italia le cose non vanno meglio e dati preoccupanti sono osservati anche nella popolazione pediatrica nella quale obesità e sindrome metabolica sono in progressivo aumento e la presenza di steatosi epatica interessa il 10 - 20% della popolazione infantile.

## **NAFLD nel tempo.**

L'evoluzione della NAFLD correla direttamente con il dato istologico del danno cellulare e con la possibile evoluzione fino alla cirrosi epatica e all'epatocarcinoma. Una steatosi di lieve entità in genere rimane stabile nel corso del tempo e mantiene una condizione fisiologicamente efficace. Tuttavia non dobbiamo dimenticare il possibile decorso così inteso: NAFLD → NASH → fibrosi/cirrosi → morte.

Se è vero che la progressione della steatosi epatica comporta a 20 anni una correlazione con la mortalità dell' 1%, non dobbiamo dimenticare che la prevalenza della steatosi nella popolazione è molto alta e quindi il rischio è "numericamente" non banale. Una volta evoluta in NASH, lo sviluppo della fibrosi arriva anche al 50% dei casi, della cirrosi al 15% e attorno al 3% nell'insufficienza epatica grave/terminale.

Nonostante strettamente correlata all'obesità e all'insulino resistenza, la NAFLD può svilupparsi anche in soggetti normopeso e con livelli normali di glicemia e lipidemia, a dimostrazione del ruolo svolto da fattori genetici e/o ambientali. Tra i fattori di rischio di maggiore rilievo vanno sicuramente considerati l'alimentazione non corretta e la scarsa attività fisica. L'alto consumo di grassi saturi e colesterolo inoltre, così come il basso consumo di acidi grassi polinsaturi, sono correlate allo sviluppo di NAFLD.

## **Patogenesi**

La patogenesi della NAFLD non è completamente conosciuta. Si ritiene che l'insulino-resistenza svolga un ruolo chiave portando alla steatosi epatica da una parte e dall'altra facilitando la progressione in NASH. Altre ipotesi considerano valida la teoria dei "due colpi". Secondo questa teoria accanto alla degenerazione grassa del fegato (primo colpo) deve associarsi un ulteriore insulto "ossidativo", con attivazione della cascata infiammatoria e l'instaurarsi di un'alterazione mitocondriale (il vero secondo colpo): così una condizione di steatosi evolve in NASH e successivamente in fibrosi. Sembra tuttavia più accettata una patogenesi che tiene conto di diversi fattori (genetici, alimentari, obesità, diabete).

Non ultimo, secondo approcci più recenti, le caratteristiche del microbiota intestinale. Si ritiene, in particolare, che i primi eventi di NAFLD siano dipendenti dall'obesità e dalla resistenza insulinica che si manifesta nel tessuto adiposo. Quest'ultimo si comporta come organo endocrino attivo ed elabora adipocitochine. Le adipocitochine regolano la sensibilità insulinica e alcune, come TNF $\alpha$  e IL-6, inducono insulino resistenza. Di converso, per esempio, l'adiponectina (adipocitochina inibente la IR) è diminuita nei soggetti affetti da NAFLD. Un'altra adipocitochina in grado di controllare e prevenire la steatosi epatica è la ben nota leptina, che si lega ai recettori ipotalamici favorendo effetti termogenici e anoressizzanti.

La leptina inoltre previene l'accumulo lipidico nei tessuti non adiposi quali miocardio, muscolo scheletrico, fegato e pancreas attraverso la modulazione della  $\beta$ -ossidazione<sup>[5]</sup>.

All'insulino resistenza si associano varie alterazioni del metabolismo lipidico, con stimolo alla lipolisi, inibizione dell'esterificazione degli acidi grassi liberi (FFA). L'aumento della concentrazione sierica di FFA favorisce la captazione epatica e il fegato li utilizza per la sintesi di trigliceridi. L'iperaccumulo di trigliceridi nel fegato è secondario all'aumentato afflusso di FFA e all'iper-espressione di fattori di trascrizione lipogenici.

Come si è premesso un altro non trascurabile meccanismo in NAFLD è rappresentato da modificazioni del microbiota intestinale. Un'alimentazione ricca di fruttosio e di acidi grassi insaturi facilita l'accumulo di grasso epatico e induce alterazioni nel microbiota intestinale, con induzione di meccanismi infiammatori.

## **Clinica**

La NAFLD colpisce in Italia tra il 10 - 25% della popolazione in età compresa tra 18 e 75 anni. Essendo in aumento statistico obesità, diabete e sindrome metabolica è facile prevedere che nel corso dei prossimi anni si assista a una crescita di casi di NAFLD. La presenza di NAFLD/NASH aumenta il rischio di mortalità sia per cause epatiche che per malattie

cardiovascolari. I fattori di rischio sono noti: **sovrappeso** (INDICE DI MASSA CORPOREA o BMI >25 Kg/m<sup>2</sup>); - **adiposità viscerale** aumentata (circonferenza vita M >94 cm, F >80 cm); - **ipertensione arteriosa** (P.A. >135/85mmHg); - **ipertrigliceridemia** (Trigliceridi ≥150 mg/dL); - ipercolesterolemia tot aumentata e **HDL diminuito** (HDL ≤40 mg/dL); - **iperferritinemia** (>350 mg/L); - familiarità di primo grado per sindrome metabolica, obesità e/o diabete.

Sotto il profilo clinico molti pazienti affetti da NAFLD non lamentano generalmente alcuna sintomatologia. Se presenti, i sintomi sono aspecifici e variabili. I più comuni sono astenia, malessere, sensazione di peso a livello dell'ipocondrio destro per la distensione della capsula epatica, dispepsia, nausea e difficoltà di concentrazione<sup>[6]</sup>.

L'aumento del volume epatico è l'unico reperto obiettivo (variabile tra il 25% e il 75% dei pazienti), tra l'altro non sempre apprezzabile a causa dell'obesità addominale. In ambito pediatrico se un bambino sovrappeso o obeso ha una età superiore a 10 anni, presenta una circonferenza vita al di sopra del 94° percentile, manifesta in concomitanza altri fattori di rischio metabolici e ha una storia familiare di NAFLD, dovrebbe far nascere il sospetto clinico di NAFLD. In alcuni casi determina un aumento delle transaminasi (con ALT maggiore di AST) e delle gammaGT, un aumento dei trigliceridi e del colesterolo; talvolta anche iperglicemia o diabete conclamato.

Un esame semplice e informativo, soprattutto se in mani esperte, è l'ecografia del fegato. L'indagine descrive bene l'accumulo di grasso nel fegato. L'ecografia è il test di screening più comunemente usato per la diagnosi di fegato grasso. Tuttavia la sensibilità dell'esame è limitata dall'incapacità di rilevare l'infiltrazione di grasso quando minore del 33%. Anche la specificità è modesta, dal momento che risulta difficile distinguere la steatosi semplice dalla fibrosi. In particolare, il fegato steatosico si contraddistingue per l'aumentata "brillantezza" (bright liver), che è dovuta ad aumento dell'ecogenicità (evidente dal confronto tra il parenchima epatico e la corticale renale), per l'attenuazione del fascio ultrasonico, per la perdita di

risoluzione dei dettagli strutturali intraepatici, per la perdita di definizione del diaframma e l'impossibilità di distinguere la vena porta. Una più recente metodica utilizza il fibroscan, che a sua volta può quantificare la fibrosi epatica, e può essere indicata in alcuni pazienti per definire l'approccio completo alla diagnosi.

La TC senza mezzo di contrasto è senz'altro accurata per identificare e caratterizzare la steatosi epatica. La sensibilità della TC risulta ottima per un grado di steatosi maggiore del 33% (sensibilità 93%, valore predittivo positivo 76%).

La risonanza magnetica (RMN), rispetto alla ecografia e alla TC dimostra un'elevata sensibilità e specificità per la NAFLD pediatrica, in quanto è in grado di quantificare la distribuzione e la severità con una buona corrispondenza rispetto al grado istologico, distinguendo tra una steatosi lieve e moderata, e tra moderata e severa.

È utile la biopsia epatica? Se ne consiglia l'utilizzo in soggetti selezionati nei quali è ipotizzabile lo sviluppo di una grave malattia del fegato. È utile per confermare la diagnosi, fornire informazioni prognostiche (grading e staging della malattia), individuare eventuali patologie associate (ad esempio accumulo di ferro).

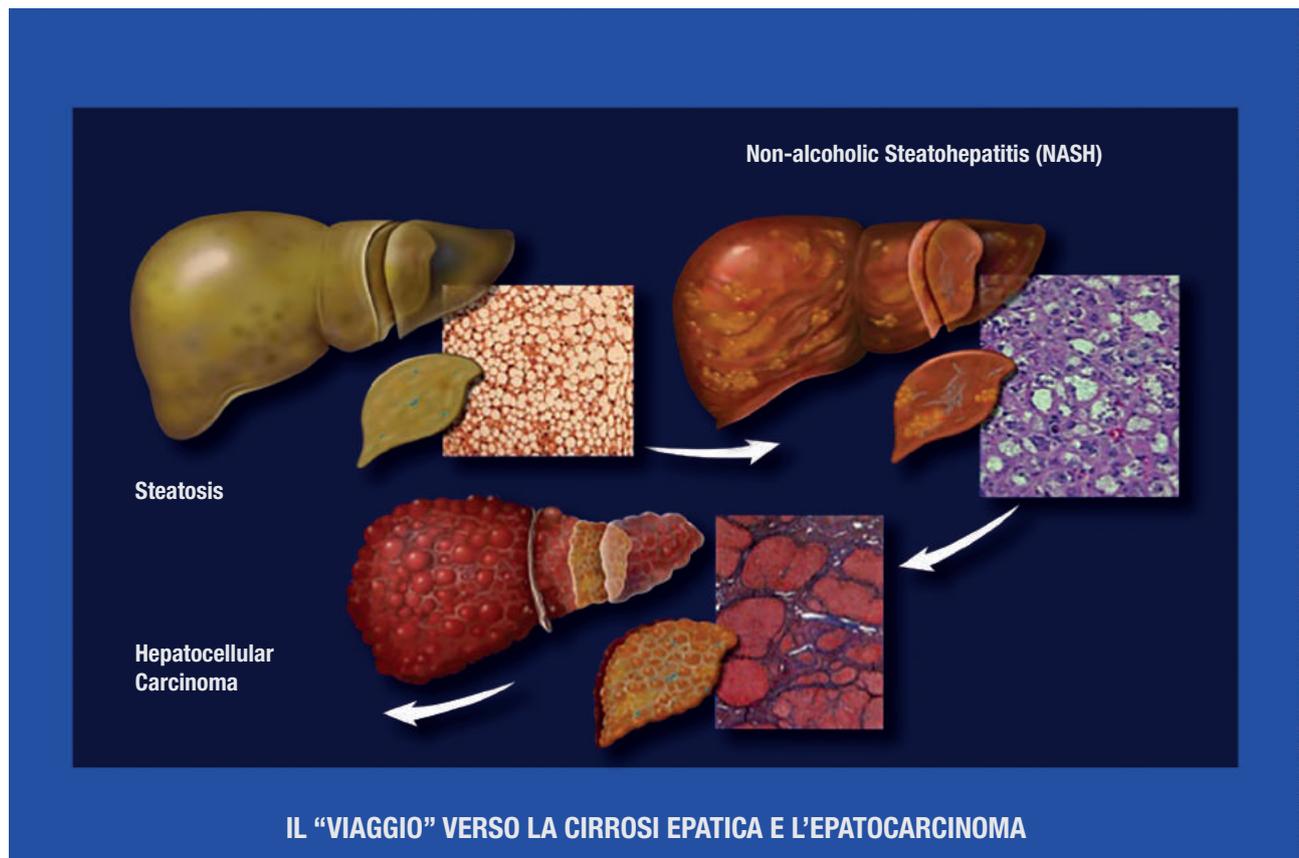
In linea di massima la diagnosi di steatosi epatica non alcolica è di "esclusione": una diagnosi precisa di NAFLD e la sua differenziazione in steatosi semplice e NASH richiede comunque la biopsia epatica, che è considerata il gold standard diagnostico.

Un'indagine anamnestica accurata è un parametro fondamentale: escludere l'abuso cronico di alcol e le principali cause secondarie di epatopatia cronica come forme virali, autoimmuni, la malattia di Wilson, l'emocromatosi, il deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina, l'ingestione di farmaci o tossine e successivamente un esame obiettivo dettagliato.

Qualche indicazione per una gestione efficace della steatosi epatica. Si consiglia, ovviamente, di valutare caso per caso, nel contesto di centri dedicati allo studio delle sindromi metaboliche e nelle sedi appropriate per la patologia emer-

gente in età pediatrica. Comunque la dieta per la remissione della steatosi epatica agisce direttamente sulla rimozione delle cause scatenanti. Il ruolo della dieta è pertanto critico nell'ambito di opportune terapie nutrizionali associate a progressivo miglioramento dello stile di vita. Ecco in pratica alcuni suggerimenti:

1. evitare farmaci epatotossici (sopra citati)
2. abolizione dell'alcol
3. abolizione bibite zuccherate ed evitare i dolci
4. abolizione dei pessimi junk-food
5. ridurre apporto calorico nell'ambito di una procedura nutrizionistica corretta
6. contenere l'apporto di zuccheri, soprattutto se raffinati
7. limitare apporto di grassi e di prodotti ad alto contenuto di colesterolo
8. incremento dell'apporto di fibra alimentare
9. incremento dell'apporto di antiossidanti
10. moderata attività fisica



## BIBLIOGRAFIA

- 1] Mencin AA, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:1375-1392.
- 2] Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:274-285
- 3] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2002; 37: 917-1923.
- 4] Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1729-1736.
- 5] Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels. *J Hepatol* 2007; 46: 700-7007.
- 6] Berardis, S.; Sokal, E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: An increasing public health issue. *Eur. J. Pediatric.* 2014; 173: 131-139.
- 7] Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001680.
- 8] Sesti G, Fiorentino TV, Arturi F, Perticone M, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9:e88569.
- 9] Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, et al. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med* 2011;50:1081-1087.

---

## STEATOSI ED ELASTOGRAFIA EPATICA

A causa della sempre maggiore diffusione epidemiologica della sindrome metabolica, tra le patologie epatiche si riscontra assai più di frequente un'epatopatia cronica ad impronta steatosica non alcool-relata (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD). Negli adulti la prevalenza di tale quadro varia dal 17 al 33%<sup>[1]</sup>. La presentazione della NAFLD può variare da semplice steatosi a steatoepatite non alcolica (NASH), cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare (HCC). Si prevede che la cirrosi e l'HCC NASH-relati diventeranno a breve le indicazioni più frequenti per il trapianto di fegato. Inoltre nei pazienti con NAFLD, la mortalità correlata al fegato è la terza causa di morte e malignità.

La diagnosi di NAFLD si basa su esami di laboratorio (aumentati livelli sierici di aminotransferasi e gammaglutamil transferasi) e sulla valutazione radiologica ed ecografica, in assenza di altre cause riconosciute di steatosi epatica (ad es. alcol, virus, droghe o patologie autoimmuni). La maggior parte dei pazienti con NAFLD rimane asintomatica fino a quando la funzionalità epatica non risulta oramai definitivamente compromessa; per tale ragione l'identificazione precoce e la valutazione della gravità del quadro epatico risultano d'importanza cruciale. Sono stati studiati molti approcci non invasivi, compresi algoritmi di marcatori ematici surrogati di fibrosi, esami ematochimici standard e, più recentemente, l'elastografia epatica (transient elastography, TE o Fibroscan®)<sup>[2]</sup>. Quest'ultima costituisce una metodica d'indagine basata su ultrasuoni, non invasiva, che sfrutta la velocità dell'onda di taglio per valutare la rigidità del tessuto (ad es. fegato)<sup>[2]</sup>.

Il ruolo delle varie metodiche elastografiche nella valutazione del grado di fibrosi nei pazienti con epatite virale è stato riconosciuto dalle più recenti linee guida HCV internazionali e rientra da anni nella normale pratica clinica. Per la stadiazione della gravità della fibrosi, la biopsia epatica rappresenta il "gold standard" in molte patologie epatiche. Naturalmente l'utilizzo di tale metodica è limitato dal costo e dal rischio di complicazioni e non è realistico eseguire una biopsia epatica per la diagnosi o il monitoraggio di progressione di malattia su tutti i pazienti affetti da NAFLD. Studi recenti<sup>[3-5]</sup> hanno esaminato l'utilità della misurazione della stiffness epatica rispetto alla biopsia epatica per identificare la fibrosi nei pazienti con NAFLD. In questi studi, per gradi di fibrosi  $F \geq 2$ , i valori di cut-off variavano da 6,2 a 11 kPa, con una sensibilità del 62% - 90% e una specificità del 74% - 100%. Per  $F \geq 3$ , i valori limite di stiffness risultavano compresi tra 8 e 12 kPa, con una sensibilità dell'84% - 100% e una specificità dell'83% - 97%. Per F4, i valori limite andavano da 9,5 a 20 kPa, con sensibilità del 90% - 100% e specificità del 75,9% - 98,4%. Possiamo concludere che, tra i test non invasivi, l'elastografia epatica si è dimostrata una valida metodica per quantificare la steatosi e la fibrosi epatica nei pazienti con NAFLD.

Il metodo è risultato infatti affidabile, riproducibile e veloce, con buoni livelli di accordo intra e inter-operatore e si può ipotizzare un suo utilizzo per lo screening dell'intera popolazione e per il follow-up della malattia. L'iniziale impossibilità della procedura nel determinare con precisione la fibrosi e la steatosi nei pazienti obesi è stata risolta con lo sviluppo di trasduttori specifici. Un accenno alle varie metodiche elastografiche.

**Fibroscan®**, precursore degli esami elastografici; non utilizza l'ecografo, si esegue esclusivamente per via trans-costale sulle linee ascellari. Il limite di tale metodo è spesso la difficoltà di esecuzione nei pazienti obesi, meteorici con steatosi epatica e con sollevamento dell'emidiaframma destro.

**Metodiche che utilizzano l'ecografia** per scegliere il punto di esecuzione (shear wave measurement ecc.); il sistema di puntamento del cursore in questo caso è sotto guida ecografica, permette di utilizzare anche le scansioni anteriori sottocostali, evitare strutture intraepatiche (vasi, dotti biliari ecc.) che interferiscono sul risultato, calcolare lo spessore della parete addominale, evitare le anse intestinali, scegliere la profondità nel parenchima epatico per l'esecuzione con lo scopo di ottenere un migliore risultato. La guida ecografica rende possibile spesso l'esecuzione dell'elastografia non attuabile con il metodo Fibroscan. I risultati ottenuti con le varie metodiche sono sovrapponibili con differenze non superiori al 10%.

### Riferimenti bibliografici essenziali

- 1) Bang KB, Cho YK. Comorbidities and Metabolic Derangement of NAFLD. *J Lifestyle Med* 2015; 5: 7-13
- 2) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713
- 3) Pathik P, Ravindra S, Ajay C, Prasad B, Jatin P, Prabha S. Fibroscan versus simple noninvasive screening tools in predicting fibrosis in high-risk nonalcoholic fatty liver disease patients from Western India. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 281-286
- 4) Yoneda M, Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Tamano M, Hiriishi H, Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007; 56: 1330-1331
- 5) Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, Hiriart JB, Michalak S, Bail BL, Cartier V, Mouriés A, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Vergniol J, Aubé C. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63: 1817-1827 [PMID: 26659452 DOI: 10.1002/hep.28394]

---

Presso la Bios SpA si esegue, su richiesta specialistica specifica, l'elastografia epatica per la valutazione della fibrosi nelle varie forme croniche di epatopatia.

---

# 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

### CELLULE STAMINALI PER CREARE UNA NUOVA PELLE

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29144448>

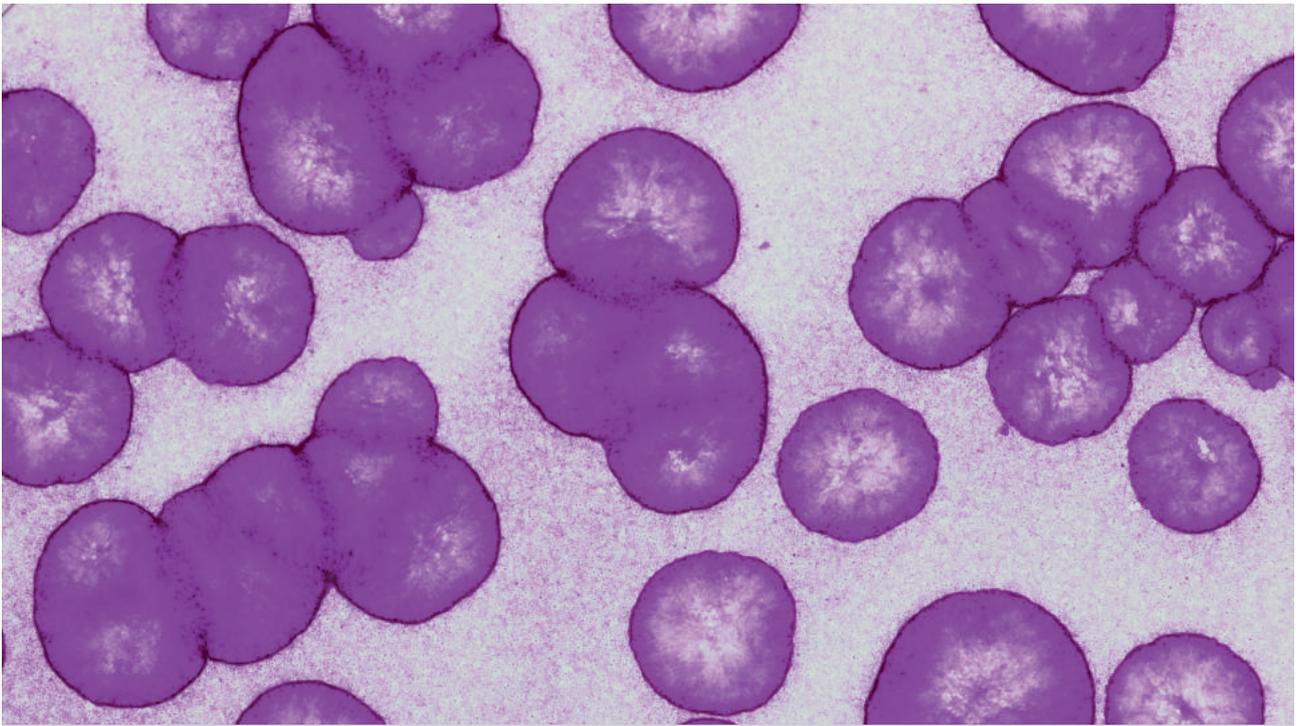
Al Centro di Medicina Rigenerativa “Stefano Ferrari” presso l’Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia a Modena è stata generata pelle umana da cellule staminali, corretta geneticamente ed è stata poi trapiantata nel 2015 su un bambino siriano di 7 anni, colpito da *Epidermolisi Bollosa Giunzionale*, (*Junctional epidermolysis bullosa*) (*JEB*), una grave malattia genetica che rende la cute così fragile da formare bolle dolorose per ogni minimo trauma.

La prestigiosa rivista internazionale *Nature* ha dedicato la copertina di novembre 2017 alla strabiliante terapia combinata, che è stata messa in atto per ricostruire l’epidermide di Hassan il bambino siriano. A fine del 2015, Hassan era ormai in fin di vita, per via di una grave infezione batterica che aveva degrada-

to circa 80% dei suoi tessuti cutanei. La sofferenza era divenuta insopportabile e Hassan fu ricoverato in coma farmacologico all’*Ospedale di Bochum*, in Germania, dove lui e la sua famiglia sono stati accolti come rifugiati di guerra.

Attratti dai risultati ottenuti in Italia, a Modena, dal gruppo di ricerca guidato dal prof. Michele De Luca i pediatri di Hassan si rivolsero al prof. De Luca per estendere al loro paziente la terapia ancora in fase sperimentale messa a punto dal gruppo di ricercatori di Modena negli ultimi anni. Questa terapia, sviluppata attraverso tecniche per coltivare in laboratorio cellule staminali estratte da ustionati gravi o pazienti affetti da malattie genetiche, permette di utilizzarle in modo tale da costituire praticamente “una nuova pelle”.

Le autorità tedesche approvarono in tempi record la cura e nel settembre 2015 una biopsia di 4 cm<sup>2</sup> della cute di Hassan fu spedita a Modena. A partire da



**Immagine al microscopio di colonie cellulari generate da un oloclone (cellula staminale epiteliale).**

questo tessuto, i ricercatori italiani hanno stabilito una coltura di cheratinociti primari, successivamente modificata con un vettore retrovirale per esprimere una copia funzionante del gene mutato *LAMB3*, ed espansa così da ottenere nei mesi successivi fino a

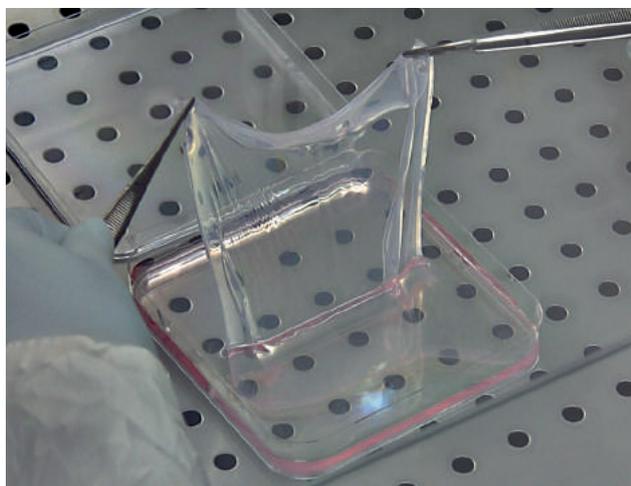
0.85 m<sup>2</sup> di epidermide transgenica, un'area sufficiente per coprire la superficie del corpo di Hassan nel corso di tre trapianti. Dopo 21 mesi di cure e controlli per l'insorgere di possibili effetti collaterali avversi, l'esito è stato evidente: l'epidermide di Hassan è gua-



Il team dei ricercatori di Modena - Da sinistra Elena Enzo, Oriana Romano, Sonia Carulli, Alessia Secone Seconetti, Sergio Bondanza, Graziella Pellegrini, Michele De Luca, Laura De Rosa, Daniela Quaglino, Roberta Contin e Silvio Biccato - *Credits* Francesca La Mantia.

rita ed è ora ancorata strettamente al derma, anche quando sottoposta a stress meccanico.

Già nel 2002 il prof. De Luca e il suo team avevano registrato presso l'*Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)* il protocollo del loro primo studio clinico per la cura della Malattia *JEB* e nel 2006 erano stati pubblicati i primi risultati positivi, dati dall'applicazione di piccoli quadrati di cute sana generata a partire dalla biopsia di un paziente. Infine, i dati raccolti durante questi trattamenti hanno portato alla scoperta di alcuni dei meccanismi biologici sottesi alla rigenerazione della cute umana, che è considerata uno dei tessuti a più alto tasso di rigenerazione.



**Coltura cellulare di un lembo di epidermide umana coltivato su fibrina e processato sterilmente sotto cappa a flusso laminare.**

“Fino ad oggi, il successo della terapia genica è stato di fatto limitato alle immunodeficienze congenite, curate al *San Raffaele* di Milano e anche al *Necker* di Parigi e *University College* di Londra. Nonostante gli straordinari risultati per queste rare malattie del sangue, il lavoro del gruppo di ricerca diretto dai prof. De Luca e Pellegrini, rappresenta il primo, definitivo successo della terapia genica, per una malattia che colpisce tessuti solidi del nostro corpo” ha commentato il prof. Giulio Cossu, dell'*Università di Manchester*. “Questo lavoro apre la strada per trattare non solo altre forme di *Epidermolisi Bollosa*, ma in principio tutte le malattie genetiche che colpiscono gli epitelii che rivestono la superficie esterna e anche gli organi interni del nostro corpo”.

## TERAPIE SU MISURA PER SMETTERE DI FUMARE

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711795/pdf/41598\\_2017\\_Article\\_16946.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711795/pdf/41598_2017_Article_16946.pdf)

Uno studio effettuato dai ricercatori dell'*Istituto Nazionale dei Tumori (INT)* di Milano, e pubblicato su *Scientific Reports*, rivista del gruppo *Nature*, mette in evidenza che un test genetico consentirà di definire percorsi terapeutici personalizzati, per riuscire a smettere di fumare più facilmente.

In particolare, lavorando su un semplice prelievo di sangue, i ricercatori hanno messo in evidenza le caratteristiche genetiche individuali che influenzano il rischio di diventare dipendente dal fumo di sigaretta o anche la difficoltà a smettere di fumare, pur con l'aiuto di una terapia farmacologica. Alcune variazioni nel *DNA*, specifiche per ciascun individuo, localizzate nei geni che determinano i recettori della nicotina, spiegano i ricercatori, sono risultate associate con il rischio di diventare dipendenti proprio dalla nicotina. In particolare, alcune di queste variazioni determinano anche un' aumentata difficoltà a smettere di fumare in pazienti che hanno assunto specifici trattamenti farmacologici antifumo e hanno ricevuto un apposito supporto psicologico.

I risultati dello studio hanno anche confermato che smettere di fumare e soprattutto “non riprendere” a fumare non è facile. Infatti, benché poco dopo l'inizio della terapia antifumo, oltre il 70% dei soggetti sia riuscito a smettere di fumare, a un anno dall'inizio del trattamento, molti sono ricaduti nella dipendenza dal fumo e solo il 47% dei soggetti ha smesso definitivamente.



# BOLLETTINO SEIEVA

## EPIDEMIOLOGIA DELLE EPATITI VIRALI ACUTE IN ITALIA



NUMERO 1-2017

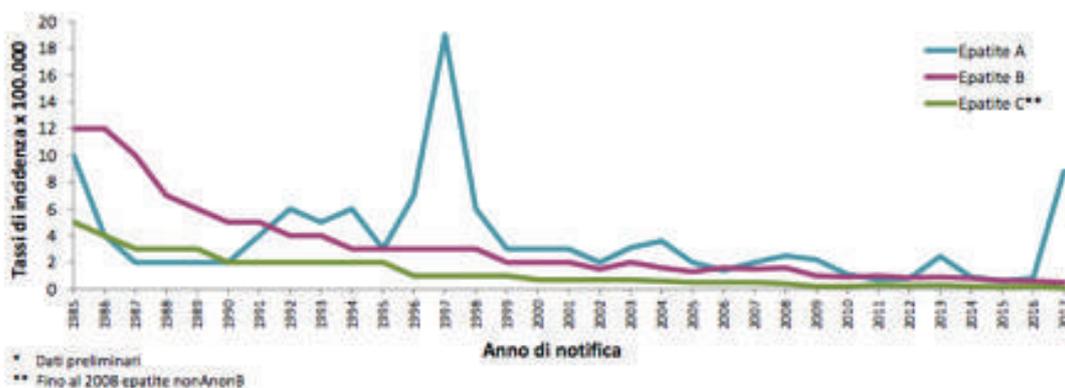
Aggiornamento epidemiologico a novembre 2017

L'Istituto Superiore di Sanità pubblica un **numero speciale di lancio** del bollettino SEIEVA, che presenta i dati del Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute-SEIEVA.

In questo numero del bollettino, viene presentato il trend storico delle incidenze dall'avvio della sorveglianza nel 1985, per le epatiti A, B e C ed un approfondimento per ciascun tipo di epatite sotto sorveglianza, con particolare riferimento ai dati del 2017 disponibili alla data del 22 novembre.

Il bollettino avrà cadenza semestrale: a settembre verranno presentati i dati provvisori del primo semestre dell'anno in corso, a febbraio i dati definitivi dell'anno precedente.

### SERIE STORICHE SEIEVA 1985-2017\*



“Questi risultati - afferma la dott.ssa Francesca Colombo, ricercatrice dell’Unità di Epidemiologia Genetica e Farmacogenomica dell’INT, oltre che coordinatrice dello studio - rappresentano il primo passo verso l’individuazione di un profilo genetico individuale, sulla base del quale si potrà definire un percorso terapeutico di disassuefazione dal fumo, il più personalizzato possibile”.

“In questo modo si potrà aumentare il numero di pazienti che beneficeranno delle varie terapie antifumo disponibili, osserva il dr. Roberto Boffi, Responsabile della Pneumologia e del Centro Antifumo dell’INT, diagnosticando al meglio la tipologia di fumatore che si rivolgerà a noi, così da aiutarlo concretamente nel suo tentativo di cessazione e a ridurre nel contempo l’incidenza delle malattie fumo-correlate”.

### IN AUMENTO LE INFEZIONI DI EPATITE DOVUTE A TRATTAMENTI DI BELLEZZA

<http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/bollettino/Bollettino-n.1-2017.pdf>

Il primo bollettino del Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute (SEIEVA) dell’Istituto Superiore di Sanità rileva che non solo rapporti sessuali e infezioni in ospedale sono a rischio, ma sono sempre più frequenti i casi di epatite C contratti con trattamenti di bellezza, come manicure, pedicure, rasature dal barbiere, piercing e tatuaggi, responsabili del 34% dei casi segnalati nel 2017.

Di positivo c’è che dal 1985 in Italia si è osservato un calo generale per tutte le infezioni da epatite, in particolare B e C. Dopo 30 anni l’incidenza è scesa dagli oltre 10 casi per 100mila abitanti della fine degli

anni '80 a meno di 1 caso per 100mila dal 2010 per l'epatite B e dal 2000 per l'epatite C.

Nel 2017, i casi di epatite B segnalati al 22 novembre sono stati 178, principalmente in Toscana (32) e Lombardia (27) e in uomini tra i 35 e 54 anni. Anche se molti casi si sono avuti in soggetti a rischio (tossicodipendenti o conviventi con persone portatrici del virus, 16%), l'infezione per via sessuale (28%) è ancora molto frequente, così come in ospedale (12%) o con trattamenti di bellezza, tatuaggi e piercing (25%). Nel 2017 i casi di epatite C sono stati 47, con i numeri più alti in Lombardia (10), Emilia Romagna e Toscana (8 ciascuna), la maggior parte tra i 35 e 54 anni e negli uomini.

Uno dei principali fattori di rischio è la tossicodipendenza (31,8%), ma sono aumentati altri tipi di contagio, come i trattamenti di bellezza (34%), rapporti sessuali a rischio (31%) e l'esposizione in ospedale (30%), con emodialisi, interventi chirurgici, endoscopia o trasfusioni. Per quanto riguarda l'epatite A, negli anni ci sono stati diversi picchi epidemici.

Dopo quello del 1997, i più recenti sono quelli del 2013-14, associato al consumo di frutti di bosco congelati, e del 2016-17 tra uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini. Dal 1 gennaio i casi segnalati sono stati 2.583, in particolare in Lombardia (707) e Veneto (419). Oltre all'Italia (la più colpita), l'epidemia è in corso anche altri paesi europei, prevalentemente in uomini che hanno rapporti omosessuali (62%).

## 51° RAPPORTO CENSIS SULLA SITUAZIONE SOCIALE DEL PAESE ANNO 2017

[http://censis.it/7?shadow\\_comunicato\\_stampa=121144](http://censis.it/7?shadow_comunicato_stampa=121144)

Giunto alla 51a edizione, il Rapporto *Censis* interpreta i più significativi fenomeni socio-economici del Paese nella fase congiunturale che stiamo attraversando. Nel capitolo "**Il sistema di welfare**" si può leggere che gli italiani sembrano aver capito l'importanza di adottare buoni stili di vita, unita alla consapevolezza dell'opportunità offerta dai programmi di screening preventivi come ad esempio il Pap test e la

mammografia. La nota dolente però, avverte il *Censis*, sta nel calo in quella che il Rapporto definisce "la pratica preventiva per antonomasia" e cioè le vaccinazioni.

Direttamente dal testo originale: "**La nuova centralità della prevenzione nella cultura della salute.** Esiste una nuova centralità della prevenzione nella cultura della salute degli italiani, certificata da opinioni e comportamenti di massa. Nel periodo 2006-2016 i fumatori sono diminuiti dal 22,7% al 19,8%, i sedentari assoluti dal 41,1% al 39,2%. Nel periodo 2005-2015 cresce dal 64,9% all'84% la quota di donne di 25-69 anni che hanno fatto il pap test, dal 58,6% all'86,4% la quota di donne di 45 anni e oltre che hanno fatto la mammografia.

Diverso il destino di quella che per molti anni è stata la pratica preventiva per antonomasia, la vaccinazione. Si riduce l'incremento delle coperture vaccinali: tra gli adulti la copertura antinfluenzale passa dal 19,6% del 2009-2010 al 15,1% del 2016-2017, tra i bambini l'antipolio passa dal 96,6% del 2000 al 93,3% del 2016, quella per l'epatite B scende dal 94,1% al 93%. Rilevanti le opinioni dei cittadini su valore, efficacia e sicurezza delle vaccinazioni. Il 36,2% è favorevole solo alle vaccinazioni coperte dal Servizio Sanitario Nazionale, il 31,2% si fida sempre e comunque delle vaccinazioni, il 28,6% è dubbioso e decide di volta in volta consultando pediatra o medico."

"**Insicurezza e disparità, difficili sfide per la sanità italiana.** Continua a crescere la spesa sanitaria privata in capo alle famiglie, pari a 33,9 miliardi di euro nel 2016 (+1,9% rispetto al 2012). Una disfunzione classica dell'offerta pubblica è la lunghezza delle liste di attesa. Nel 2014-2017 si rilevano +60 giorni di attesa per una mammografia, +8 giorni per visite cardiologiche, +6 giorni per una colonscopia e stesso incremento per una risonanza magnetica. Un'altra disfunzione in evidente peggioramento è la territorialità della qualità dell'offerta. Circa il 64% dei cittadini è soddisfatto del servizio sanitario della propria regione, quota che scende però al 46,6% nel Sud.

Durante l'ultimo anno il servizio sanitario della



propria regione è peggiorato secondo il 30,5% degli italiani, quota che sale nel Sud al 38,1% e al Centro al 32,6%.”

### **DIABETE DI TIPO 2, AIUTO CON DIETA A BASE DI MINESTRE E FRULLATI**

Una sperimentazione fatta a Newcastle e Glasgow, i cui dettagli sono descritti sulla rivista internazionale *Lancet medical journal* consiglia, per pazienti affetti da diabete di tipo 2, una dieta drastica, solo liquida, fatta di minestre e frullati a basso contenuto calorico, per un periodo della durata fino a 5 mesi con la quale si dovrebbe riuscire a perdere almeno 15 chili. Questa dieta è stata seguita con successo da quasi la metà dei 298 volontari che hanno partecipato allo studio sperimentale.

Grazie alla dieta infatti i partecipanti hanno perso molti chili. Ogni giorno dovevano consumare quattro pasti liquidi: si trattava di bustine di polvere da sciogliere in acqua, per fare una minestra o un frullato, con un contenuto di 200 calorie ciascuna e la giusta com-

posizione di nutrienti. Una volta perso peso, i dietisti hanno poi aiutato i pazienti a reintrodurre cibi solidi e salutari. In base ai dati pubblicati il 46% dei pazienti che ha iniziato la sperimentazione è guarito un anno dopo, l'86% che aveva perso 15 chili o di più ha visto scomparire il diabete di tipo 2 e solo il 4% è guarito con le terapie ora in uso.

Non si tratta però di una cura definitiva, avvertono i medici: se si riprende peso infatti, il diabete ritorna. E proprio al tipo di dieta bisogna stare attenti, secondo il prof. Giorgio Sesti, presidente della *Società italiana di diabetologia (SID)*. “Una dieta così drastica, al di sotto delle 900 calorie, non funziona con tutti e c'è il rischio di riprendere i chili persi più facilmente. È quello che noi chiamiamo effetto rimbalzo. Per questo la nostra raccomandazione è di procedere gradualmente, perdendo il 5-10% del proprio peso in un anno, perchè così è più difficile riprenderlo”. Ovviamente, la perdita di così tanti chili, aggiunge il prof. Sesti, “va fatta sotto controllo medico, combinando anche l'attività fisica”. È bene inoltre che non si tratti di una dieta solo liquida, ma mista e fatta con una buona dose di

fibre, frutta, verdura e legumi, “in modo da mantenere in attività l’intestino ed evitare problemi che si potrebbero avere con una dieta solo liquida, come stitichezza, colon irritabile e diverticoli”.

## DIETA VEGANA IN VERSIONE MEDITERRANEA, PRIME LINEE GUIDA

[https://www.scienzavegetariana.it/nutrizione/AND\\_ital.html](https://www.scienzavegetariana.it/nutrizione/AND_ital.html)

<https://www.piattoveg.info/introduzione.html>



Una dieta vegana sulle orme della salutare dieta mediterranea: arrivano infatti le linee guida italiane del “PiattoVeg” per l’alimentazione vegetariana, pubblicate sul *Journal of the academy of nutrition and dietetics*. Lo studio, i cui autori sono Luciana Baroni, Maurizio Battino e Silvia Goggi, rappresenta una

guida pratica per elaborare diete a base vegetale nutrizionalmente ottimali per l’adulto e la donna in gravidanza e durante l’allattamento. Gli alimenti scelti sono quelli derivati, dunque, proprio dalla tradizione mediterranea: cereali, cibi proteici come legumi e derivati, verdure, frutta, frutta secca e semi, olio d’oliva e di semi. Gli alimenti di origine animale come latticini e uova sono opzionali, vale a dire non necessari per il raggiungimento del fabbisogno quotidiano raccomandato dei nutrienti e, se consumati, il loro utilizzo va limitato. Il *PiattoVeg*, affermano gli autori, “mostra come sia assolutamente possibile un’alimentazione completamente basata sui vegetali, anche in gravidanza e durante l’allattamento, fornendo precise indicazioni sulle quantità di alimenti da consumare”. Il fabbisogno di nutrienti è rappresentato graficamente da un piatto diviso nei sei spicchi corrispondenti ai sei gruppi alimentari fondamentali dell’alimentazione vegetariana.

Per ogni gruppo è stata calcolata la quantità di cibo da assumere per soddisfare l’adeguatezza della dieta, indicata come numero di porzioni. Il “piatto” ideale risulta così composto da cereali, cibi proteici vegetali (legumi, prodotti a base di soia e glutine, esclusi cibi proteici di origine animale), verdura, frutta, cibi ricchi di acidi grassi omega-3. Una dieta a “basso contenuto di grassi non solo risponde alle esigenze di un organismo che ha più necessità nutrizionali che caloriche, ma è efficace anche come misura terapeutica da affiancare alle terapie tradizionali di alcune malattie, rileva il prof. Baroni, specialista in Neurologia, Geriatria e presidente della *Società Scientifica di Nutrizione Vegetariana*.

La dieta *vegan low-fat* si è dimostrata potente nel contrastare le più comuni malattie cardiometaboliche. Con una dieta 100% vegetale low-fat siamo in grado, conclude, non solo di prevenire, ma anche arrestare e far regredire queste malattie? ■

# C

## COLLABORAZIONI

### Hanno collaborato a questo numero

- Fabio Ferro** *Medico Chirurgo. Specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica*
- Guido Castelli Gattinara** *Medico Chirurgo. Direttore del Centro Vaccinazioni Ospedale Bambino Gesù - Roma*
- Ala Hamdan** *Medico Chirurgo*
- Arianna Moretti** *Medico Chirurgo. Specialista in Medicina Interna - Diabetologa*
- Daniela Peruzzi** *Prof.ssa Associata di Biologia Applicata*
- Giorgio Pitzalis** *Medico Chirurgo. Specialista in Gastroenterologia e Pediatria*
- Vincenzo Russo** *Medico Chirurgo. Specialista in Medicina Interna e Malattie Infettive*
- 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