

# DIAGNOSTICA



- ▶ Incontinenza urinaria, disuria, stipsi, encopresi, smartphone e tablet: una nuova sindrome?
- ▶ Sindrome dell'X fragile: nuovi impulsi alla ricerca.

STRUTTURE SANITARIE DI VIA D. CHELINI 39

**DIRETTORE SANITARIO: PROF. GILNARDO NOVELLI**

**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:** sovrapubica, 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**



## Incontinenza urinaria, disuria, stipsi, encopresi, smartphone e tablet: una nuova sindrome?

Fabio Ferro - Giorgio Pitzalis

02



## Macchie, bolle, ed altro segnano una pelle non più giovane.

Massimo Marrazza

06



## Spegnere il fuoco di Sant'Antonio

Francesco Leone

09



## Sindrome dell'X fragile: nuovi impulsi alla ricerca

Antonella Sciarra - Giuseppe Luzi

14



## Antigeni tumorali nella diagnosi e monitoraggio delle neoplasie

Daniela Peruzzi

22



## I benefici clinici della ricerca: selezione dalla letteratura scientifica

Maria Giuditta Valorani

26

**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, Francesco Leone,*  
*Giuseppe Luzi, Massimo Marrazza,*  
*Daniela Peruzzi, Giorgio Pitzalis,*  
*Antonella Sciarra, Maria Giuditta Valorani.*

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

**Direzione, Redazione, Amministrazione**  
*BIOS S.p.A. Via D. Chelini, 39*  
*00197 Roma Tel. 06 80964245*  
*info@bios-spa.it*

**Grafica e Impaginazione**  
*Vinci&Partners srl*

**Impianti e Stampa**  
*TMB STAMPA srl*  
*Viale Alexandre Gustave Eiffel 100*  
*Commercity Isola M24*  
*00148 Roma*

Edizioni BIOS S.p.A.  
Autorizzazione del Tribunale di Roma:  
n. 186 del 22/04/1996

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

Pubblicazione in distribuzione gratuita.

Finito di stampare nel mese di Aprile 2019

**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.



## **Incontinenza urinaria, disuria, stipsi, encopresi, smartphone e tablet: una nuova sindrome?**

*Fabio Ferro - Giorgio Pitzalis*

Al di là dei quadri patologici malformativi acquisiti, almeno tre problemi possono causare un'importata disfunzione dell'atto defecatorio noto come stipsi. Si tratta di **alimentazione povera di fibre, sedentarietà, problemi sociali.**

Una delle conseguenze della stipsi è l'encopresi (defecazione regolare ed incontrollata negli abiti e in luoghi non appropriati in bambini prima dei 5 anni di vita).

Un altro aspetto non secondario è l'associazione tra encopresi e perdita di urine nelle ore diurne, con o senza associazione con l'enuresi secondaria. Le disfunzioni del tratto urinario inferiore includono l'urgenza minzionale, l'incontinenza da urgenza, il mitto debole, l'esitazione a iniziarlo, l'aumentata frequenza minzionale, le infezioni, in assenza di un'accertata uropatia o neuropatia.

**Presso la Bios un team di specialisti (urologi pediatri, esperti della nutrizione, psicologi, gastroenterologi) è altamente qualificato per la diagnosi e la gestione clinica dei disturbi della defecazione e urinari in età pediatrica.**

Marc Prensky, noto scrittore e divulgatore statunitense sul tema delle nuove tecnologie, è l'ideatore del termine "nativi digitali" per distinguerli dalle generazioni che hanno dovuto affrontarle in età adulta, e che ha definito "immigrati digitali". Questi ultimi hanno la stessa difficoltà con i recenti media di chi deve apprendere da grande una nuova lingua. Le statistiche riferite da G. Riva nel suo recente opuscolo "La solitudine dei nativi digitali" hanno rivelato che un bambino di 5 anni, che non ha ancora imparato a scrivere, ha in attivo mediamente in un anno tra le 500 e le 600 ore di utilizzo delle tecnologie digitali (smartphone e tablet), ore che salgono a 6.000 all'età di 12 anni e a 10.000 a 15 anni. Il 50% dei ragazzi tra 15 e 20 anni controlla lo smartphone in media ogni 6 minuti.

Fino a pochi anni fa la sala di attesa di un ambulatorio pediatrico era assimilabile a una bolgia dantesca, con genitori che tentavano, con scarso successo, di tenere a bada una mandria di bambini scatenati, innervositi dall'attesa, dal digiuno, o semplicemente per la l'accettabile allegria di una comunità infantile. Oggi... un silenzio surreale. Genitori con lo sguardo inchiodato allo smartphone mentre il figlio è ipnotizzato dal tablet o dallo smartphone di uno dei due. Al momento della visita la reazione del bambino al togliergli lo strumento elettronico è di evidente ira, tanto da dover talora prendere la decisione di lasciarglielo per poterlo visitare in uno stato di quiete accettabile.

### **Si tratta quindi di una vera, acquisita e grave dipendenza.**

Gli esseri viventi hanno bisogno di energia, che deriva dal metabolismo del cibo, e producono scorie la cui eliminazione avviene principalmente con le feci e le urine. Si tratta di un meccanismo fisiologico, allo stesso tempo semplice e complesso, messo a punto dall'evoluzione in milioni di anni. Deve essere semplice perché necessario alla sopravvivenza di tutte le specie, e allo stesso tempo complesso perché negli esseri più evoluti è stato necessario dargli la possibilità del controllo volontario. Pertanto, sia l'eliminazione delle feci che la minzione dipendono dal sistema nervoso involontario e volontario. I muscoli del pavimento pelvico e gli sfinteri anale e uretrale, sono dotati di un tono muscolare involontario, attivo anche durante il sonno, da cui dipende la continenza. Quando le feci raggiungono

l'ampolla rettale, tipicamente al risveglio mattutino, lo sfintere anale interno si rilascia mentre quello esterno si contrae fino al momento che riteniamo opportuno per la defecazione. Anche per la minzione il meccanismo è simile. Quando la distensione vescicale è completa l'informazione arriva al midollo sacrale attraverso i nervi pelvici e raggiunge i centri superiori. Si attiva allora il riflesso "vescico-simpatico" che inibisce la contrazione del detrusore, il muscolo della parete vescicale, e attiva il tono dello sfintere, ma solo fino a che la quantità di urine non ha raggiunto il limite soglia per la minzione, oltre il quale tentare di trattenerle significa inevitabilmente "bagnarsi".

Al di là dei quadri patologici, malformativi o acquisiti, almeno tre problemi, relativamente recenti nella storia dell'umanità, hanno determinato la disfunzione della defecazione definita "stipsi": L'alimentazione povera di fibre, la sedentarietà e i problemi sociali. Una delle conseguenze della stipsi è l'encopresi, dal greco "evacuare dentro", quando il bambino sporca le mutande (è il "soiling" degli anglosassoni), tipicamente rilevabile nell'età che va dai 4 anni, quando il bambino dovrebbe aver raggiunto il controllo dei movimenti intestinali ("toiled trained") alla prima adolescenza. I maschi ne soffrono più delle femmine. I sintomi sono il "soiling underpants" spesso interpretato dai genitori come la conseguenza dell'errata pulizia dopo l'evacuazione, e il cattivo odore. L'età e la stipsi cronica sono gli elementi fondamentali per la diagnosi che raramente deve essere approfondita con uno studio radiologico (defecografia) o strumentale (manometria anorettale). Se la storia clinica è tipica, potendo escludere le anomalie neurologiche, quali la spina bifida, i traumi midollari e la sindrome celiaca, la terapia medica è di solito efficace. Si fonda sulla somministrazione di un lassativo, dopo aver eliminato l'eventuale fecaloma. Lo schema illustra uno piano terapeutico in grado di risolvere l'encopresi, anche se non sono infrequenti le recidive.

L'associazione tra encopresi e perdita di urine nelle ore diurne, con o senza associazione con l'enuresi secondaria, è stata descritta ma non con la frequenza osservata di recente e che risulta in continuo aumento. Le linee guida della Società Europea di Urologia Pediatrica riferiscono le disfunzioni del tratto urinario inferiore (LUDT: lower urinary tract dysfunctions) a una serie di sintomi che comprendono l'urgenza min-

zionale, l'incontinenza da urgenza, il mitto debole e l'esitazione ad iniziarlo, l'aumentata frequenza minzionale e le infezioni, in assenza di una accertata uropatia o neuropatia. L'incontinenza notturna, l'enuresi, è un problema diverso. È stata dimostrata la correlazione tra l'attività vescicale e quella intestinale, la cui associazione è definita disfunzione vescico-intestinale (bladder-bowel dysfunction: BBD). Lo studio delle LUDT e della BBD richiede una accurata anamnesi e, all'inizio, indagini non invasive (diario minzionale, esame clinico, uroflussometria nell'età collaborativa e l'ecografia), riservando un approccio più complesso ai non frequenti casi di persistenza dei sintomi o qualora si sospetti una causa organica. Nell'età pediatrica, rispetto all'adulto, si associa più frequentemente una comorbidità come la sindrome da deficit di attenzione e l'iperattività.

Nel caso di perdita di feci e urine, l'anamnesi dei bambini più grandi ha rilevato la tendenza a trattenere le prime per non interrompere l'attività ludica e, in particolare, il gioco elettronico. La fisiologia della defecazione si modifica per via della trasformazione anatomica del segmento ampolla rettale-retto, dato che l'accumulo fecale sposta la prima in un'area dove la distensione meccanica del canale rettale non invia ai centri nervosi un riflesso corretto. Intorno al fecaloma non più eliminabile per le dimensioni e la consistenza, scivolano le feci più recenti e morbide che sono alla base del "soiling". La struttura muscolare pelvica che circonda il retto, e che viene contratta per evitare la defecazione, abbraccia anche le vie urinarie inibendo la minzione. Ma la vescica, dopo aver inviato il messaggio di riempimento e di necessità di svuotamento, si distenderà progressivamente fino all'inevitabile perdita di urine, esattamente come per gli ostacoli minzionali tipici di altra età, di cui un esempio è l'ipertrofia prostatica. Anche l'enuresi secondaria può essere considerata una conseguenza dell'encopresi, la cui correzione può risolvere sia il problema defecatorio che quello minzionale. Le recidive sono possibili sia per lo stesso meccanismo della dipendenza dall'attività ludica, sia perché la presenza di eventuali ragadi anali dolorose invitano a trattenere le feci. Infine, non si devono sottovalutare i problemi psicologici ambientali (famiglia, difficoltà nell'ambito scolastico ad accedere ai bagni, ecc.) che richiedono talora la consulenza specialistica dello psicologo o del neuropsichiatra.

Ancora prima di analizzare il problema di cosa guardano "i bambini online" bisognerebbe interrogarsi sul perché abbiano a disposizione dispositivi come smartphone e tablet già in tenera età. Molti genitori ne concedono l'utilizzo come "calmante" e, frequentemente, ancora prima dell'età della scuola primaria. E così si comportano nonni, e baby sitters. Davanti alla realtà virtuale dello schermo i bambini perdono il "rispecchiamento emotivo", che ha il significato di "guardarsi negli occhi", "pensare alla stessa cosa", indispensabile percorso emotivo per sviluppare l'empatia, dote fondamentale per una crescita in armonia con il tessuto sociale. L'impressione è di una generalizzata abdicazione al pur difficile ruolo genitoriale. Possibile che non ci sia la possibilità di vivere un'infanzia "wifi-free"? Non riteniamo che si debba essere d'accordo con quei genitori che affermano "quando mio figlio ha in mano lo smartphone o il tablet riesco a non pensarlo".

### **I bambini hanno assoluto bisogno di "essere pensati".**

Per concludere, come ha sottolineato Riva, i pericoli delle nuove tecnologie sono numerosi, difficili da gestire dalle famiglie e dalla società. Il problema clinico descritto dell'associazione tra perdita di urine ed encopresi non sembra certamente essere il più grave tra quelli denunciati, ma da prendere in considerazione per l'alterata fisiologia e le conseguenze cliniche che possono esitare nella cronicità della stipsi, oltre alla denunciata obesità in progressivo aumento per la riduzione dell'attività fisica. Dei problemi potenzialmente legati ai disturbi della visione sappiamo ancora poco ma si sospetta che l'utilizzo di smartphone tablet possano essere la causa dell'occhio secco, i cui sintomi sono il bruciore e la sensazione di corpo estraneo. Questo quadro solitamente interessa l'età avanzata ma, come denunciato dagli oftalmologi del College of Medicine della Chung Ang University Hospital di Seul, dopo uno studio condotto su 916 bambini di età compresa tra 7 e 12 anni, era insolitamente presente nel 6.6 % dei soggetti esaminati. Di questi il 97% utilizzava lo smartphone per 2-3 ore al giorno. Un importante interrogativo è anche il problema delle ridotte relazioni sociali, dirette e non dirette, mediate da Internet che ogni mese mette in contatto "virtuale" oltre 33 milioni di italiani, pari al 60% della popolazione dai 2 anni in su. In definitiva si

tratta di una vera dipendenza che modifica i percorsi e i processi alla base del desiderio. Contrariamente a ciò che si crede, la dipendenza non è solo quella delle droghe, dell'alcol e del tabacco. Sono riconosciute dipendenze quelle del cibo, soprattutto per i carboidrati, della caffeina, del gioco e dello shopping compulsivo. Tutto quello che induce euforia o calma come afferma

Grant che dirige la Clinica per i disturbi da dipendenza, compulsivi e impulsivi, dell'Università di Chicago, può creare dipendenza.

Siamo molto preoccupati per il peggioramento del clima del nostro pianeta, ma non si riflette a sufficienza su ciò che possiamo chiamare il "clima" umano.



### **Schema terapeutico diretto all'encopresi**

- **Rimozione del fecaloma (uno o più clisteri di pulizia)**
- **Lassativo a base di senna, al pasto serale, per un mese**
- **Supposta o micro-clistere di glicerina al mattino, dopo la colazione solo per una settimana**
- **Per i più piccoli evacuazione rigorosamente sul vasetto e non sul water**
- **Levulosio nella dose idonea ad ottenere feci morbide**
- **Dieta ricca di fibre e aumento dei liquidi**

### **Bibliografia**

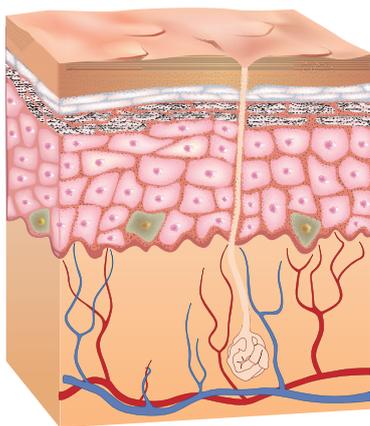
1. M. Prensky. H. Sapiens digital: from digital immigrants and digital natives to digital wisdom. TD-Tecnologie Didattiche (2010) 50, pp 17-24
2. G. Riva. La solitudine dei nativi digitali. Gedi, gruppo editoriale, marzo 2018.
3. U Soderstrom et al. Urinary and faecal incontinence: a population base study. Acta Paediatr (2004) 93:386
4. RE Burgers et al. Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. J Urol (2013) 190:29
5. ML Veiga et al. Constipation in children with isolated overactive bladders. J Pediatr Urol (2013) 9:945
6. Harvard Health Publishing, Harvard Medical School. Encopresis (Fecal Soiling), Published February 2013.
7. Linee Guida European Association of Urology. Urologia Pediatrica: Incontinenza. Updated marzo 2016

# D

## Macchie, bolle, ed altro segnano una pelle non più giovane.

*Massimo Marrazza*

La cute nel corso degli anni subisce varie trasformazioni, morfologiche e funzionali, sia per l'età e per fattori genetici, sia per meccanismi "estrinseci" quali i danni provocati dall'esposizione al sole, dalle abitudini di vita (fumo, alcol ecc), da malattie.



L'epidermide si assottiglia, si riducono i melanociti, diminuisce lo spessore del derma con decremento delle fibre elastiche e dei fibroblasti, diminuisce la sostanza fondamentale e quella delle terminazioni nervose periferiche. L'ipoderma anch'esso diventa più sottile. L'equilibrio dei processi riparativi e di degrado si altera con riduzione delle capacità di riparazione del tessuto, del rinnovo cellulare, della funzione barriera,

della capacità di sintesi della vitamina D, delle difese immunitarie e del contenuto idrico. La cute appare sottile, fragile, più secca, depigmentata a zone e può presentare macchie e rughe.

**Inoltre è più suscettibile ad una serie di patologie:**

- infezioni micotiche e batteriche
- tumori benigni
- carcinomi cutanei e lesioni precancerose
- malattie virali
- secchezza e prurito
- ulcere cutanee e vascolari
- malattie bollose (pemfigoide) di origine autoimmune

Sono di seguito riportate alcune immagini delle diverse patologie che frequentemente ritroviamo in ambito dermatologico.

### **Infezioni micotiche e batteriche**

Nelle grandi pieghe (inguine, cavi ascellari) l'ambiente caldo-umido favorisce la crescita di batteri e miceti che danno luogo a **manifestazioni eritematose** figurate lievemente desquamanti, pruriginose, che se non trattate correttamente possono peggiorare [immagine 1].



**Immagine 1 - Intertrigine mico batterica delle grandi pieghe**

Così pure a causa dell'assottigliamento della cute, della riduzione delle capacità di riparazione dei tessuti, della diminuzione delle difese locali, possono verificarsi frequentemente processi infiammatori, infettivi (erisipela) causati per lo più da batteri come lo stafilococco aureo e lo streptococco beta emolitico che penetrano nella pelle, coinvolgendo anche i tessuti più profondi e causano febbre, gonfiore, rossore [quadro di erisipela in Immagine 2].



**Immagine 2 - Erisipela della faccia**

### **Lesioni precancerose e cancerose**

Nelle zone fotoesposte (cuoio capelluto, décolleté, faccia, arti superiori) si formano nel corso degli anni, a causa delle continue esposizioni al sole, in soggetti predisposti, le lesioni eritemato-desquamanti pruriginose a lenta crescita (lesioni precancerose) che nel

tempo possono ulteriormente peggiorare dando luogo a tumori infiltranti [Immagine 3 e 4].



**Immagine 3 - Cheratosi attiniche del capo**



**Immagine 4 - Basalioma**

### **Riaccensione di virus silenti nel nostro organismo**

Altra patologia le cui complicanze diventano più gravi con l'età è l'Herpes Zooster (noto nel linguaggio popolare come lo sfogo di "S. Antonio"). Questa malattia, per riaccensione del virus Herpes Zooster, silente nel nostro organismo, si presenta come un'eruzione unilaterale caratterizzata da dolore urente e manifestazioni cutanee come vescicole e successivamente croste.

Le lesioni dermiche tendono a guarire in tempi più o meno brevi, possono invece persistere sintomi dolo-

rosi, anche per mesi, dovuti alle radicolo-nevriti (infiammazioni dei nervi periferici) che il virus determina [Immagine 5].



Immagine 5 - Herpes Zooster

### Ulcere cutanee e vascolari

Le **lesioni ulcerative** degli arti inferiori in genere aumentano con l'età e si riscontrano con una certa frequenza nei soggetti over 65 [Immagine 6 e 7].

**1 Ulcere venose:** possono essere singole o multiple, di forma e dimensioni varie, grandi, edematose, dolenti e possono infettarsi. In genere conseguono ad alterazioni del circolo che conducono ad aumento della pressione venosa e alla stasi. Le lesioni dermatologiche che si instaurano sono l'effetto della fuoriuscita di liquidi, proteine e globuli rossi dai vasi e portano a fenomeni iperplastico-degenerativi a carico delle pareti dei vasi. Nei tessuti, persistendo l'edema, si ha progressiva sclerosi. La distrofia tessutale che così si è formata causa perdita di sostanza e ulcerazioni. Le condizioni che portano all'aumento pressorio venoso e alla stasi sono l'occlusione venosa profonda da processo tromboflebitico o flebotrombotico, da varici essenziali o dopo traumi. Il trattamento è mirato alla riduzione della stasi venosa.

**2 Ulcere arteriose:** insorgono in genere agli arti inferiori, su cute ipotermica, pallida o cianotica e sono associate a un'insufficienza dei vasi arteriosi. A differenza delle altre esse appaiono secche non associate a stasi, sono in genere rotondeggianti, tagliate a stampo con i margini a picco e presentano un fondo grigio/necrotico. La cute circostante appare distrofica.



Immagine 6



Immagine 7

### Malattie bollose

Altra patologia che colpisce in genere adulti oltre i 70 anni è il pemfigoide. Fa parte di un gruppo di malattie su base autoimmunitaria, caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi diretti nei confronti di sistemi di coesione dermoepidermica con formazione di bolle, vescicole piene di liquido limpido di dimensioni varie su tutto l'ambito cutaneo. Tali lesioni si trasformano poi in erosioni e croste.

Il primo sintomo può essere un prurito diffuso che precede le manifestazioni [Immagine 8 e 9].



Immagine 8 - Piccole zone di erosione



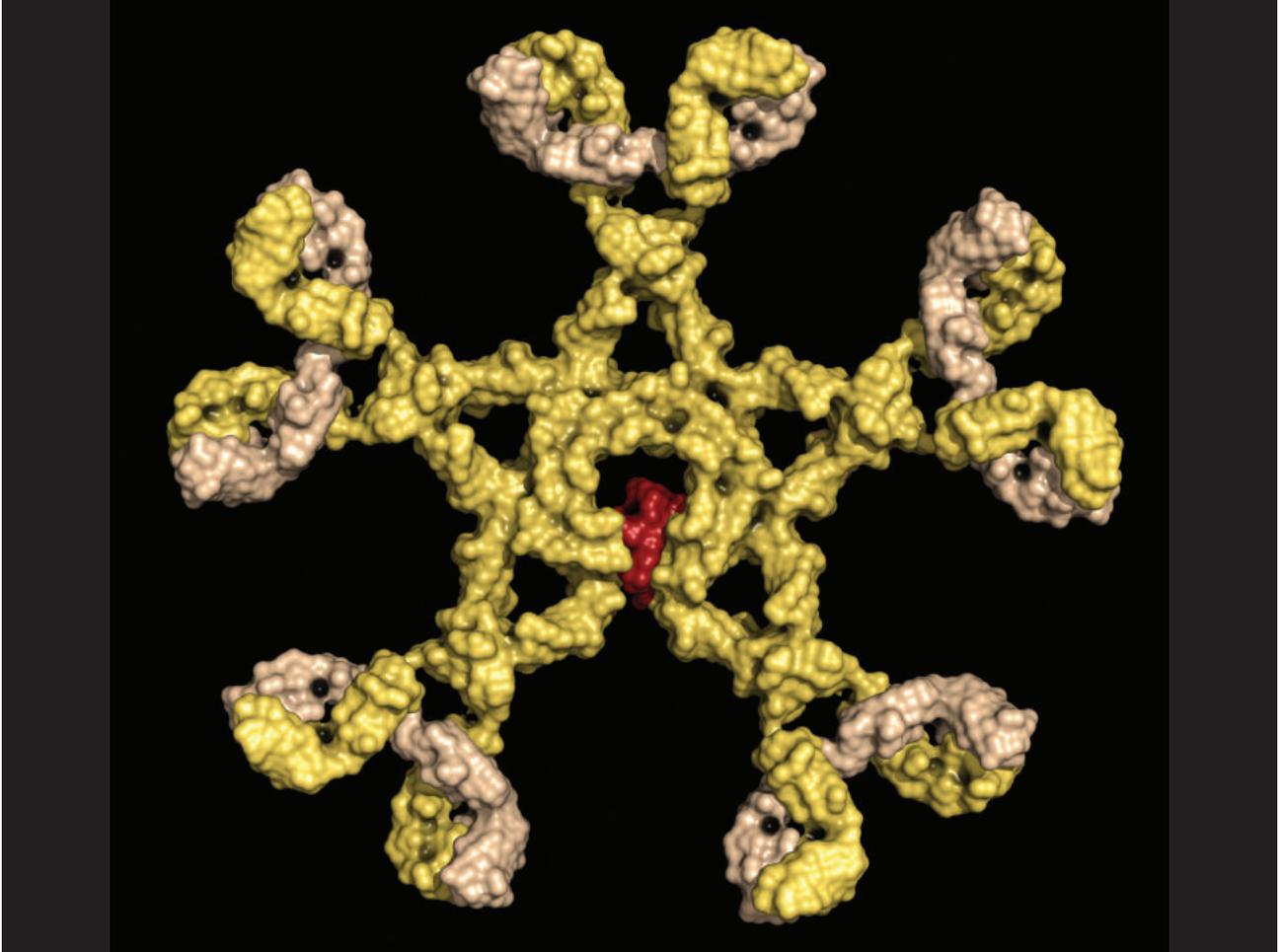
Immagine 8 - Piccole zone di erosione

# I

INFETTIVOLOGIA

## Spegnere il fuoco di Sant'Antonio

*Francesco Leone*



Una patologia frequente nell'anziano è l'infezione da **Herpes Zooster**, il temuto “**fuoco di sant'Antonio**”. Si tratta in realtà di una recrudescenza della classica varicella che si contrae in età pediatrica.

Il virus, dopo la guarigione clinica, persiste per anni in gangli della radice dorsale del sistema nervoso e, grazie alla sorveglianza del sistema immunitario, si configura in uno stato di latenza.

Varie sono le concause che possono riattivare l'aggressione virale ma questa patologia è determinata da una ridotta efficacia della sorveglianza immunitaria, che non è in grado di mantenere sotto controllo il virus.

Esami di laboratorio sono disponibili per la diagnosi dell'Herpes Zooster. **Il test più conosciuto rileva nel sangue gli anticorpi IgM specifici.** Questi anticorpi sono presenti durante i casi di varicella o di Herpes Zooster conclamato.

In condizioni di virus quiescente non si identificano. **In alcuni casi è possibile ricorrere alla PCR, reazione a catena della polimerasi, per la ricerca del DNA del virus Herpes Zooster.** Una diagnosi di Herpes Zooster dopo i 70 aa può essere legata anche a patologie di natura neoplastica e un'accurata anamnesi può aiutare nell'impostare l'iter diagnostico.

**Presso la Bios si effettua la ricerca degli anticorpi e lo studio di parametri immunologici (dosaggio delle immunoglobuline, studio delle sottopopolazioni linfocitarie) che possono aiutare all'inquadramento della manifestazione clinica.**

L'infezione da Herpes Zooster (HZ) detta anche e più comunemente “fuoco di Sant'Antonio”, è una patologia virale, piuttosto comune soprattutto negli anziani, causata dalla riattivazione del virus varicella Zooster (VZV) contratto generalmente in età pediatrica.

La frequenza di questa malattia aumenta con l'aumentare dell'età e con la riduzione della risposta cellulo-mediata del nostro sistema immunitario. Infatti, i linfociti T memoria del virus della varicella Zooster si riducono con l'avanzare dell'età e tale declino diventa significativo dai 55 anni in poi. Il decremento cellulare è quindi strettamente correlato con l'aumentato rischio di malattia ma non sono da trascurare gli altri fattori di rischio tra i quali il più importante è il diabete ma anche la depressione, comune negli anziani, gli eventi stressanti come la perdita degli affetti o eventuali terapie immunosoppressive.

Tutte queste situazioni contribuiscono alla ulteriore riduzione della risposta cellulo-mediata al virus. In Italia si stima che circa 350.000 persone all'anno ab-

biano una manifestazione clinica da Herpes Zooster.

Negli ultimi decenni, con l'aumentare della vita media della popolazione, è pressochè raddoppiata la prevalenza di infezione da Herpes Zooster e la fascia d'età maggiormente interessata è quella tra i 70 e 80 anni. Le donne sono più colpite rispetto agli uomini. L'Herpes Zooster, pur essendo considerata una malattia infettiva, non riconosce le usuali vie di trasmissione di tutte le altre patologie infettive (aerea, oro-fecale, parenterale, etc.) in quanto questa patologia è determinata esclusivamente da una riattivazione del virus rimasto in forma quiescente nei gangli sensitivi craniali e del midollo spinale.

La riattivazione avviene quindi a seguito della riduzione della risposta immunitaria cellulo-mediata e non per una nuova esposizione al virus. L'esordio clinico dell'infezione erpetica è annunciato da un dolore acuto nell'area cutanea interessata che può anticipare anche di alcuni giorni la caratteristica eruzione vescicolare.

La localizzazione più frequente è a livello toraci-

co, quasi sempre limitato a un lato del corpo; in una prima fase il rash è eritematoso con lesioni maculo-papulari che successivamente diventano vescicolari.

Per almeno una settimana compaiono nuove lesioni dopo di che inizia la fase crostosa che dura da 2 a 3 settimane mentre il dolore può persistere anche per molti mesi dopo la scomparsa delle lesioni cutanee. Altra sede frequentemente interessata dall'HZ è quella trigeminale con interessamento della branca oftalmica del nervo trigemino; tale localizzazione risulta essere la più frequente negli ultraottantenni, è una forma clinica molto importante che può presentare gravi complicanze oculari di cui la principale è la cheratite neutrofica.

Ma la complicità dell'infezione da Herpes Zooster e la più difficile da gestire è sicuramente la nevralgia post erpetica che è inquadrata nell'ambito delle sindromi neuropatiche. Sono frequenti disturbi sensitivi importanti come ipoestesia, iperestesia e allodinia ovvero la cute diventa estremamente sensibile e percepisce come intensamente dolorosi stimoli tattili che effettivamente non lo sono. Se tale sintomatologia non regredisce nel giro di circa tre mesi significa che il quadro clinico è evoluto in una nevralgia post erpetica spesso con decorso a tempo indeterminato, caratterizzato dalla lesione del tessuto nervoso stabilizzata e spesso refrattaria a molti trattamenti terapeutici.

Non è infrequente che tale patologia diventi progressivamente e altamente invalidante, accompagnandosi ad altri sintomi clinici quali depressione, insonnia, perdita di peso e grave compromissione della qualità della vita.

Pertanto, pur se l'infezione da Herpes Zooster sia trattabile con farmaci antivirali in associazione con analgesici e antiinfiammatori, non è così per la nevralgia post erpetica che molto spesso si dimostra resistente a qualsiasi terapia analgesica. La gestione clinico-terapeutica dell'infezione da Herpes Zooster è complessa e soprattutto nel soggetto anziano spesso insoddisfacente. Nella fase acuta i farmaci antivirali costituiscono la terapia d'elezione e vanno somministrati soprattutto per limitare la diffusione e la durata delle lesioni dermatologiche, la frequenza e la durata delle complicazioni. Per ottenere la massima efficacia

i farmaci hanno il vincolo che devono essere somministrati entro un tempo massimo di 72 ore dalla comparsa delle prime lesioni vescicolari. La terapia in genere è protratta per una settimana. La gestione del dolore richiede l'utilizzo di corticosteroidi orali, antiinfiammatori, oppioidi, antidepressivi triciclici ma purtroppo con efficacia variabile. L'utilizzo combinato di più farmaci è spesso limitato dall'insorgenza di effetti collaterali o non è compatibile con la storia clinica del paziente.

### **La prevenzione assume dunque un valore fondamentale.**

Recentemente è stato messo in commercio un vaccino ricombinante (SHINGRIX) che si è dimostrato più sicuro di quello costituito con virus vivo attenuato. Il nuovo vaccino, a subunità, non contiene il virus vivo attenuato ed è il primo vaccino per l'Herpes Zooster che combina un antigene "non vivo" per stimolare una risposta immunitaria mirata, con un adiuvante specifico utile ad indurre una forte e sostenuta risposta immunitaria. Questo vaccino può essere somministrato anche ai soggetti immunodepressi ed è l'unico vaccino che ha ottenuto un'efficacia maggiore del 90% in tutti i gruppi d'età studiati. Il nuovo vaccino viene somministrato in due dosi per via intramuscolare a distanza di 2-6 mesi l'una dall'altra. Non sono stati osservati effetti collaterali di particolare rilievo.

Uno studio pubblicato sulla prestigiosa rivista "*The Lancet Public Health*" condotto in Inghilterra, dove nel 2013 è partita una importante campagna vaccinale che ha interessato una popolazione di circa 5,5 milioni di soggetti tra i 70 e i 79 anni, ha dimostrato che la vaccinazione ha consentito di ridurre del 35% i casi di Herpes Zooster e del 38% quelli relativi alla sua più temibile complicanza, la nevralgia post erpetica.

Come è stato detto anche al 50 esimo Congresso della Società Italiana di Igiene, svoltosi a Torino "Il fuoco di Sant'Antonio è una malattia altamente penalizzante per gli anziani per tutte le complicanze che può comportare, vaccinarsi può migliorare la qualità della vita oltre a ridurre gli elevati costi sociali ed economici diretti e indiretti che tale patologia comporta".

# SELECTA

*Fa che il cibo sia la tua medicina e la medicina sia il tuo cibo.*

*Ippocrate di Coo*

*Nulla fa chi troppe cose pensa.*

*Torquato Tasso*

*Si può valutare assai bene l'estraneità del genio in questo mondo  
dalle domande sciocche che gli vengono rivolte*

*Richard Wagner*

*Ci sono soltanto due possibili conclusioni: se il risultato conferma le ipotesi allora hai  
fatto una misura; se il risultato è contrario alle ipotesi, allora hai fatto una scoperta.*

*Enrico Fermi*

*La vita inizia dove finisce la paura.*

*Osho*

## L'IMMAGINE



Roma

*Passeggiando, senza una meta. Ogni particolare, un capolavoro! (foto di Danilo Vinci)*

# G

GENETICA

## Sindrome dell'X fragile: nuovi impulsi alla ricerca

*Antonella Sciarra – Giuseppe Luzi*



In medicina una malattia su base genetica risulta da una o più anomalie del genotipo.

Ognuno di noi è portatore di centinaia di mutazioni, presenti nel genoma: talora queste mutazioni causano, con varia frequenza, le malattie ereditarie.

Un raggruppamento delle malattie ereditarie include le forme propriamente genomiche (perdita o acquisizione di geni in una specifica regione), quelle cromosomiche dipendenti da alterazioni del numero e della struttura dei cromosomi, le varianti dovute a mutazioni in un singolo gene (forme mendeliane), varianti complesse o multifattoriali (correlate a interazione con l'ambiente), patologie legate al DNA mitocondriale.

Tra le migliaia di malattie ereditarie le più frequenti in Italia includono la fibrosi cistica, l'anemia mediterranea, la sindrome dell' X fragile, la sordità congenita.

**Presso la Bios è possibile eseguire sia l'amplificazione genica (PCR) per la diagnosi di Sindrome dell'X Fragile così come la ricerca della premutazione in donne con insufficienza ovarica, di estrema utilità nel campo della fecondazione assistita.**

## LE MALATTIE SU BASE GENETICA.

Il nome “cromosoma” deriva dal greco *chroma* (colore), e *soma* che significa corpo. Fu l'anatomista H. W. G. von Waldeyer-Hartz a coniare il termine per descrivere le piccole strutture corpuscolari, evidenziabili con alcuni coloranti, durante la divisione delle cellule eucariotiche. Utilizzando particolari tecniche di coltura in vitro, nel 1956 fu osservato che la specie umana ha 46 cromosomi. I 46 cromosomi sono raggruppati in 23 coppie, ovvero 22 coppie di autosomi (omologhi) ed una di cromosomi sessuali (**XX** nelle femmine; **XY** nei maschi).

I cromosomi dei genitori si distribuiscono in modo indipendente nei gameti (cellule riproduttive). Dall'unione di due gameti si forma uno zigote con una combinazione nuova dei geni appartenenti ai genitori. Questa combinazione definisce i caratteri individuali nella progenie. All'interno del nucleo di una cellula gli acidi nucleici si associano con le proteine per formare macromolecole di dimensioni maggiori. Il DNA, pertanto, si associa a molecole proteiche, gli istoni, e a proteine

non istoniche per formare la cromatina. Questa “costruisce” quindi il complesso nucleoproteico dal quale hanno origine i cromosomi stessi. È al fine di un'equa ripartizione in cellule figlie che la cromatina si organizza nei cromosomi (numero e morfologia dei cromosomi sono caratteristici di una determinata specie).

È ben noto che nella nostra specie il sesso eterogametico, cioè composto da due categorie di gameti è quello maschile (XY) mentre quello omogametico è il femminile (XX). Il cromosoma X è piuttosto grande e ricco di geni, mentre il cromosoma Y ha dimensioni più ridotte e scarso contenuto di materiale ereditario. Le patologie cromosomiche rappresentano una parte importante dei difetti congeniti. Possono riguardare il numero complessivo dei cromosomi (trisomie, monosomie, poliploidie) o la loro struttura (traslocazioni, delezioni, inversioni, ecc.). In medicina una malattia su base genetica risulta da una o più anomalie del genotipo.

Ognuno di noi è portatore di centinaia di mutazioni, presenti nel genoma: talora queste mutazioni causano, con varia frequenza, le malattie ereditarie.

Un raggruppamento delle malattie ereditarie include le forme propriamente genomiche (perdita o acquisizione di geni in una specifica regione), quelle cromosomiche dipendenti da alterazioni del numero e della struttura dei cromosomi, le varianti dovute a mutazioni in un singolo gene (forme mendeliane), varianti complesse o multifattoriali (correlate a interazione con l'ambiente), patologie legate al DNA mitocondriale. Tra le migliaia di malattie ereditarie le più frequenti in Italia includono la fibrosi cistica, l'anemia mediterranea, la sindrome dell' X fragile, la sordità congenita.

## LA SINDROME DELL'X FRAGILE E LA SUA GENETICA.

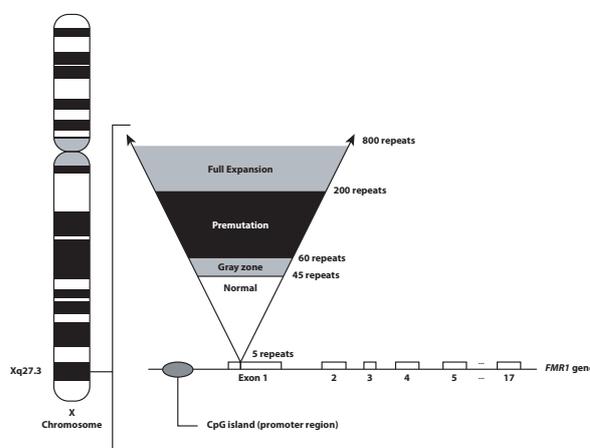
La sindrome dell'X Fragile (o Sindrome di Martin-Bell) è una malattia genetica definita come la più comune forma di disabilità intellettiva di tipo ereditario. La sindrome è caratterizzata da un complesso fenotipo neuropsichiatrico/somatico, e da sintomi come iperattività, deficit dell'attenzione, ansia, impulsività, convulsioni (de Vries et al., 1998; Jin and Warren, 2000). Oltre al deficit cognitivo, in un terzo dei casi sono presenti anche difficoltà nella comunicazione e nell'interazione sociale, il che giustifica l'inclusione della sindrome nello spettro dei disturbi autistici.

La sindrome dell'X fragile è dovuta alla mutazione di un gene situato sul cromosoma X e ha un'incidenza di 1 a 4000 nei maschi e di 1 a 6000 nelle femmine. Il nome "X-Fragile" deriva dal fatto che la mutazione del DNA provoca una modificazione della struttura del cromosoma X che, visto al microscopio, presenta una "strozzatura" nella regione terminale del cromosoma X (q27.3), dove è situato il gene FMR1. Nella maggior parte dei casi l'alterazione responsabile della sindrome è l'espansione di una sequenza ripetuta di tre basi nucleotidiche (Citosina Guanina Guanina: tripletta CGG) a livello del gene FMR1. La mutazione del gene FMR1 causa la mancata produzione di una proteina importante per lo sviluppo neuronale. Il gene FMR1 normale ha un numero di triplette CGG inferiore a 45.

Se il numero di triplette è compreso tra 45 e 54 si parla di "zona grigia" in quanto il gene è normale ma può presentare instabilità, cioè tendenza all'aumento del numero di triplette nel corso di generazioni successive. Un numero di triplette CGG compreso tra 55 e

200 è definito "premutazione".

In questo intervallo l'espansione delle triplette permette al gene FMR1 di funzionare ancora; le persone sono affette dalla malattia quando il numero di copie della tripletta supera 200. Il gene viene definito instabile poiché di generazione in generazione può aumentare il numero di triplette CGG fino a raggiungere la mutazione completa. L'entità del rischio di espansione da premutazione a mutazione è generalmente proporzionale alla dimensione della premutazione. Inoltre, circa il 20% delle donne portatrici di premutazione presenta insufficienza ovarica precoce. Quando il gene presenta un numero di triplette superiore a 200 ed è metilato si parla di **mutazione completa**.



## TRASMISSIONE PER VIA MATERNA (DA FEMMINA PORTATRICE)

Una madre portatrice ha **un cromosoma X normale e un cromosoma X con premutazione**. La **probabilità** che essa trasmetta l'uno o l'altro dei cromosomi a un suo figlio/a è pari al **50%** e non cambia nelle gravidanze successive. Se la madre trasmette il cromosoma con premutazione a un figlio maschio, questo si troverà l'unico cromosoma X con una premutazione o una mutazione completa, dal padre infatti erediterà il cromosoma Y.

Se lo trasmette a una figlia femmina questa avrà nel suo corredo cromosomico una X con premutazione o mutazione completa e una X normale ereditata dal padre. Se la madre ha un numero di ripetizioni della tripletta CGG tra 45 e 50, la probabilità che nel passaggio ai figli questa diventi una mutazione completa è molto bassa, con un numero di ripetizioni di CGG più alto, cioè tra 55 e 200, **la probabilità che i figli**

**ereditino un cromosoma X con la mutazione completa è più alta.**

### **TRASMISSIONE PER VIA PATERNA (DA MASCHIO PORTATORE)**

**Un padre ha un cromosoma X e un cromosoma Y. Ai figli maschi trasmette il cromosoma Y e alle femmine il cromosoma X; ne risulta quindi che, poiché la mutazione si trova soltanto sul cromosoma X, un padre trasmette la premutazione solo alle figlie femmine. Nel caso di trasmissione paterna non c'è instabilità. La figlia femmina che la riceve sarà portatrice di una premutazione.** Le figlie quindi saranno portatrici della premutazione senza avere alcun sintomo, ma rischiano di avere figli malati, perché durante la formazione dell'ovulo materno può avvenire l'espansione delle ripetizioni nel gene FMR1.

I maschi con mutazione completa del gene FMR1 presentano livelli più gravi di disabilità intellettiva. Le femmine, avendo due copie del cromosoma X, di cui uno solo con la mutazione, nella maggior parte dei casi presentano disabilità intellettiva lieve o assente, eventualmente associata a difficoltà di apprendimento.

### **LA DIAGNOSI MOLECOLARE**

La diagnosi molecolare della sindrome dell'X Fragile è una diagnosi diretta, che analizza cioè **direttamente** il gene responsabile o gene-malattia. Lo scopo è quello di individuare e definire con estrema accuratezza espansioni abnormi della regione di triplette ripetute CGG e caratterizzare lo stato di metilazione, e quindi lo stato funzionale del gene FMR1.

Per rispondere a questi due quesiti è consigliato l'uso combinato di due tecniche quali:

- amplificazione mediante la tecnica denominata Polymerase Chain Reaction o PCR
- Southern blot e ibridazione con sonda molecolare marcata

L'amplificazione PCR permette di definire con precisione il numero di ripetizioni CGG, attualmente anche oltre il limite della premutazione, ma tipicamente non fornisce alcuna informa-

zione sullo stato di metilazione del gene.

Il Southern blot consente un'analisi completa del gene FMR1, sia per quanto riguarda la componente di espansione delle sequenze ripetute, benché in maniera meno precisa rispetto alla PCR, sia per quanto attiene lo stato di metilazione.

Fino agli anni '90 del XX secolo la diagnosi si è basata su tecniche citogenetiche, cioè sulla ricerca del sito fragile sul cromosoma X al microscopio con particolari tecniche. Attualmente questa indagine è stata sostituita da un esame più sensibile, quello molecolare (*esame diretto del DNA*), che permette di mettere in evidenza direttamente il difetto genetico. Data l'elevata frequenza della sindrome, si può sospettarne la presenza ogni qualvolta un soggetto presenti ritardo psicomotorio e del linguaggio, in particolare se esistono più individui affetti nell'ambito familiare.

Di recente è stato identificato un nuovo **sito fragile FRAXE** (gene **FMR2**) situato poco distante da FRAXA, anch'esso caratterizzato dalla possibile espansione della **tripletta "GCC"**. I soggetti **normali**, in questo gene, presentano da 6 a 25 ripetizioni della tripletta GCC, mentre i soggetti con più di 200 ripetizioni, come per il gene FMR1, manifestano disabilità intellettiva. Lo stato di premutazione è caratterizzato dalla presenza di un numero di triplette che varia da *50 a 200*. Ricorrendo al test del DNA è oggi possibile individuare sia la premutazione sia la mutazione completa attraverso indagini di genetica molecolare, che permettono un'identificazione accurata dei soggetti affetti e dei portatori. Grazie a questa analisi molecolare è quindi possibile individuare le famiglie a rischio e lo specialista potrà offrire loro un'adeguata consulenza genetica.

L'indagine prenatale, eseguibile fin dal primo trimestre di gravidanza, sui villi coriali o sul liquido amniotico, permette di stabilire se il feto ha ereditato l'alterazione genetica, riuscendo ad individuare, già in utero, i soggetti affetti dalla mutazione completa (Full Mutation), non solo per il gene più noto (FRAXA) ma anche per altri siti genetici recentemente scoperti e più rari (FRAXE). La classificazione genotipica in base al numero delle ripetizioni della tripletta nucleotidica viene effettuata secondo la seguente tabella:

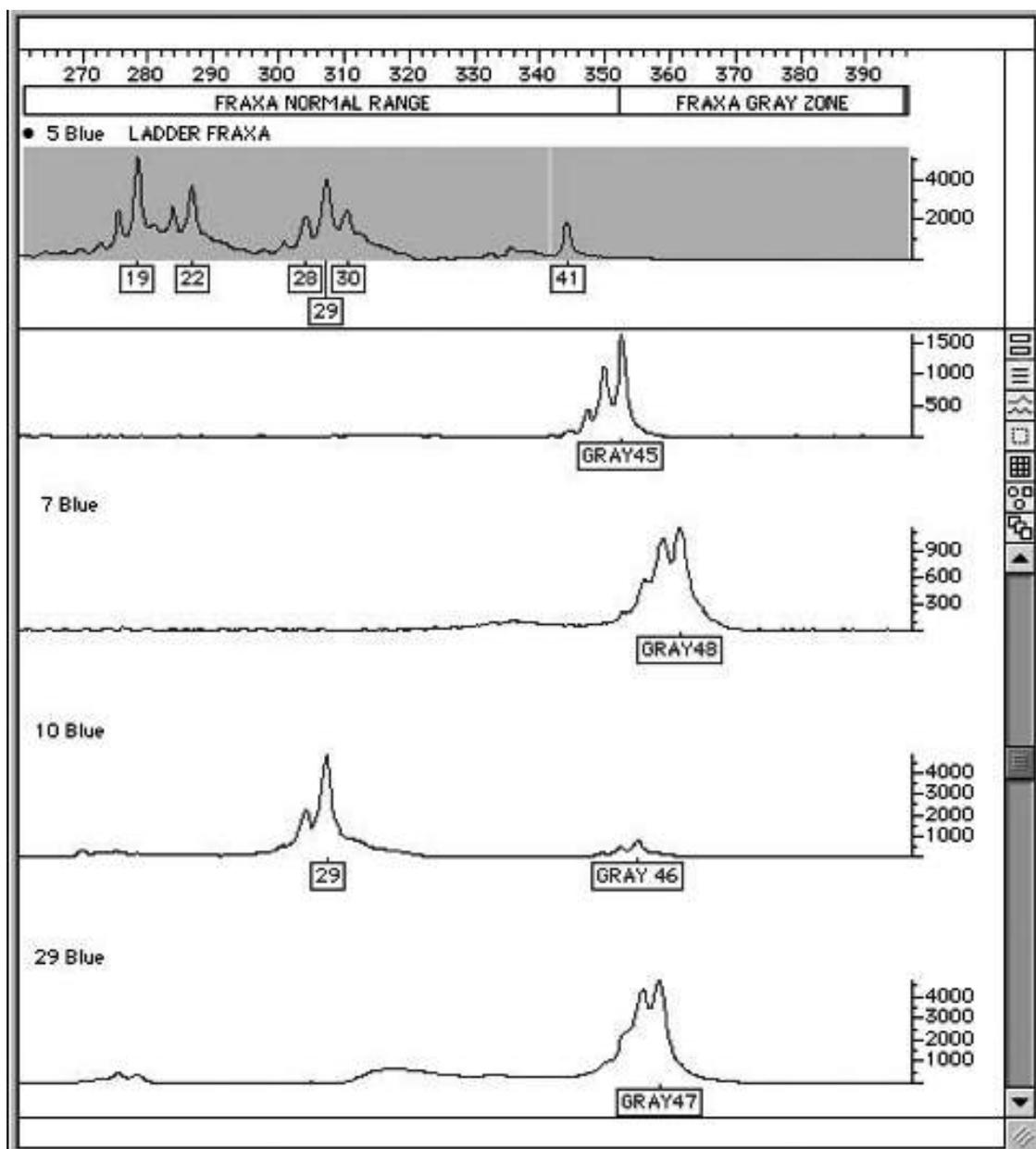
Classe Genotipica	Nr. di ripetizioni della tripletta nucleotidica
Normale	5-45
Gray zone	46-60
Premutazione	61-199
Mutazione completa	> 200

La valutazione dell'espansione delle triplette nucleotidiche ripetute nei siti fragili FRAXA e FRAXE mediante Polymerase Chain Reaction (PCR), per i limiti intrinseci della metodica, po-

trebbe non evidenziare la presenza di espansioni di triplette di grosse dimensioni.

Quindi, in caso pazienti di sesso **femminile**, nelle quali viene evidenziato un genotipo omozigote, la PCR potrebbe non aver amplificato un allele con un'espansione di grosse dimensioni, e quindi trattarsi di un falso omozigote.

In caso di pazienti di sesso **maschile**, la mancata amplificazione dell'espansione di grosse dimensioni non permetterebbe di ottenere un prodotto di PCR evidenziabile e quindi, di conseguenza, una genotipizzazione, indicando una possibile permutazione o mutazione completa. In tal caso è consigliabile confermare la diagnosi mediante metodica Southern blot.



## SINDROME DELL'X FRAGILE: CONOSCENZE IN PROGRESS.

Nella Sindrome dell'X fragile l'espressione del gene FMR1 che codifica per la proteina FMRP (fragile X mental retardation protein) è compromessa e il suo silenziamento può essere parziale o completo (Oostra and Willemsen, 2003).

La proteina FMRP ha un ruolo molto importante nella plasticità sinaptica, cioè la grande "elasticità" funzionale dei neuroni che è alla base dei fenomeni di apprendimento e memoria. Il ruolo primario di FMRP nei neuroni è quello di regolare il metabolismo degli RNA messaggeri e reprimere la sintesi proteica nei dendriti e nelle sinapsi. L'assenza di FMRP porta ad un'eccessiva sintesi proteica e quindi a sinapsi "affollate".

Essendo nota la causa genetica della sindrome è stato possibile sviluppare modelli animali che presentano una mutazione simile a quella della malattia umana e sono quindi assai utili nella ricerca perché riflettono molte delle alterazioni cellulari, molecolari e comportamentali presenti nell'uomo. Ad esempio i topi transgenici *Fmr1*-knockout (che potremmo definire "topi X fragile"), presentano deficit cognitivi e alterazioni della plasticità sinaptica assimilabili a quelli della patologia umana.

Sebbene non sia ancora chiaro come l'alterazione di FMRP possa causare la sindrome dell'X fragile, alcuni meccanismi paiono particolarmente rilevanti. Prima di tutto, è stato proposto che l'eccessiva attivazione del recettore metabotropico [il recettore metabotropico, una volta legato il ligando, attiva una serie di reazioni a cascata intracellulari mediate da un'altra molecola che funge da secondo messaggero, alla base della trasduzione del segnale] del glutammato di tipo 5 (mGlu5) giochi un ruolo cruciale nella sindrome dell'X fragile (Bear et al., 2004; il glutammato è il neurotrasmettitore eccitatorio più importante per la comunicazione tra neuroni).

Questa teoria è stata fortemente supportata dalla scoperta che la riduzione genetica dell'espressione del recettore mGlu5 è sufficiente a correggere un ampio range di fenotipi in un modello murino di sindrome dell'X fragile (Dölen et al., 2007). Inoltre, diversi studi farmacologici

hanno mostrato che alcuni antagonisti del recettore mGlu5 possono ridurre i fenotipi della sindrome in modelli animali molto distanti dal punto di vista evoluzionistico.

Michalon et al. (2012) hanno mostrato che l'inibitore mGlu5 CTEP, molto potente e selettivo, è in grado di correggere le anomalie nei topi X fragile, anche dopo lo sviluppo del fenotipo. Nonostante questi studi siano stati molto promettenti, trial clinici recenti con diversi inibitori mGlu5 non hanno evidenziato alcun beneficio terapeutico negli individui con sindrome dell'X fragile (Mullard, 2015). Sebbene le ragioni di questa "mancata traslazione" dal livello preclinico a quello clinico non siano note, la complessità delle anomalie molecolari osservate nella sindrome dell'X fragile indica che inibire un singolo recettore potrebbe essere non sufficiente ad ottenere un beneficio clinico misurabile.

Colpire diversi meccanismi contemporaneamente potrebbe essere piuttosto la strategia corretta. Tra i vari processi coinvolti nella sindrome dell'X fragile, quelli riguardanti la proteina STEP (striatal-enriched protein tyrosine phosphatase), una fosfatasi specifica del cervello implicata nella fisiopatologia di diverse malattie neuropsichiatriche, sembra essere particolarmente rilevante. Strategie in grado di inibire l'attività di STEP possono rappresentare un'opzione di trattamento per la sindrome dell'X fragile (Scharf et al., 2015).

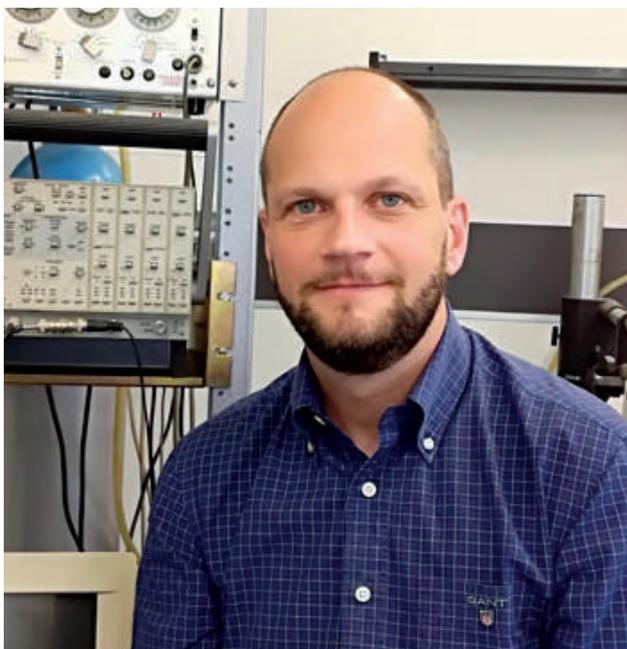
L'adenosina, un nucleoside endogeno con una capacità unica di controllare diversi processi di trasduzione del segnale, agisce attraverso i quattro recettori accoppiati alle proteine G:  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  e  $A_3$  (Fredholm et al., 2001; Klinger et al., 2002). I dati di letteratura indicano che i recettori  $A_{2A}$  possono rappresentare un target adatto per la terapia della Sindrome dell'X fragile. Molto importante è il fatto che i recettori  $A_{2A}$  esercitano un forte ruolo permissivo sui recettori mGlu5, e il loro stato di attivazione regola in modo cruciale i loro effetti sinaptici (Domenici et al., 2004). I dati indicano chiaramente che bloccare il recettore  $A_{2A}$  potrebbe normalizzare gli effetti anomali mediati dal recettore mGlu5 caratteristici della sindrome dell'X fragile.

Infine, i recettori  $A_{2A}$  possono avere importanti effetti sui sintomi della sindrome.

Infatti, è ben noto che la maggior parte degli individui con sindrome dell'X fragile mostrano sintomi di Attention Deficit Hyperactivity Disorder ADHD (Tranfaglia, 2011; Newman et al., 2015); il blocco dei recettori  $A_{2A}$  con antagonisti selettivi o caffeina (una sostanza che agisce principalmente attraverso il blocco di  $A_{2A}$ ) porta ad un miglioramento dei sintomi dell'ADHD in modelli animali rilevanti (Pires et al., 2009; Pandolfo et al., 2013).

### Il contributo italiano: studio del recettore $A_{2A}$

Caffeina, teobromina e teofillina, composti che si trovano rispettivamente nel caffè, nel cioccolato e nel tè, noti per le loro proprietà stimolanti, sono ora al centro di uno studio in quanto inibitori di un particolare recettore dell'adenosina, il sottotipo  $A_{2A}$ , coinvolto nella sindrome dell'X fragile. Il progetto, finanziato dalla FRAXA Research Foundation (<https://www.fraxa.org/coffee-tea-and-chocolate-adenosine-receptors-in-fragile-x/>), è coordinato in Italia dal dott. **Alberto Martire** dell'Istituto Superiore di Sanità, con il supporto dell'*Associazione Italiana Sindrome X Fragile*.



Il dott. Alberto Martire, ricercatore dell'ISS.

---

“Il nostro interesse per lo studio del recettore  $A_{2A}$  nell'X Fragile - spiega **Alberto Martire** - de-

riva dall'evidenza della sua forte interazione molecolare e funzionale con il recettore mGlu5. In particolare, il blocco dell' $A_{2A}$  potrebbe “frenare” l'mGlu5, che risulta troppo “disinibito” nell'X Fragile. Il recettore  $A_{2A}$ , inoltre, è in grado di regolare anche altri target cellulari (come STEP e ERK1/2) che funzionano troppo nell'X Fragile e che contribuiscono a determinare le alterazioni sinaptiche e comportamentali caratteristiche della sindrome. Questi effetti “multipli” del recettore  $A_{2A}$  suggeriscono che il suo blocco potrebbe agire simultaneamente su più meccanismi, aumentando considerevolmente le possibilità di successo del trattamento”.

Per verificare questa ipotesi, i ricercatori, oltre ad eseguire studi molecolari, stanno trattando cronicamente i topi X Fragile con l'istradefillina, un composto che, analogamente alla caffeina, alla teobromina e alla teofillina, è in grado di inibire il recettore  $A_{2A}$  e che si sta rivelando efficace nel ripristinare la plasticità sinaptica e nel ridurre alcuni deficit cognitivi.

“In caso di dati positivi - conclude **Alberto Martire** - il nostro studio dimostrerebbe che i recettori  $A_{2A}$  svolgono un ruolo nell'X Fragile e che i loro inibitori sono in grado di modulare il fenotipo del modello animale. Il valore aggiunto dello studio sta nel fatto che l'istradefillina (come farmaco KW6002) è già approvato in Giappone, e in corso di approvazione negli Stati Uniti, per la terapia del Parkinson.

L'utilizzo nell'uomo e l'approfondita conoscenza delle sue proprietà, anche farmacocinetiche, faciliterebbe senza dubbio un suo “riposizionamento” nell'X Fragile”.

## Bibliografia

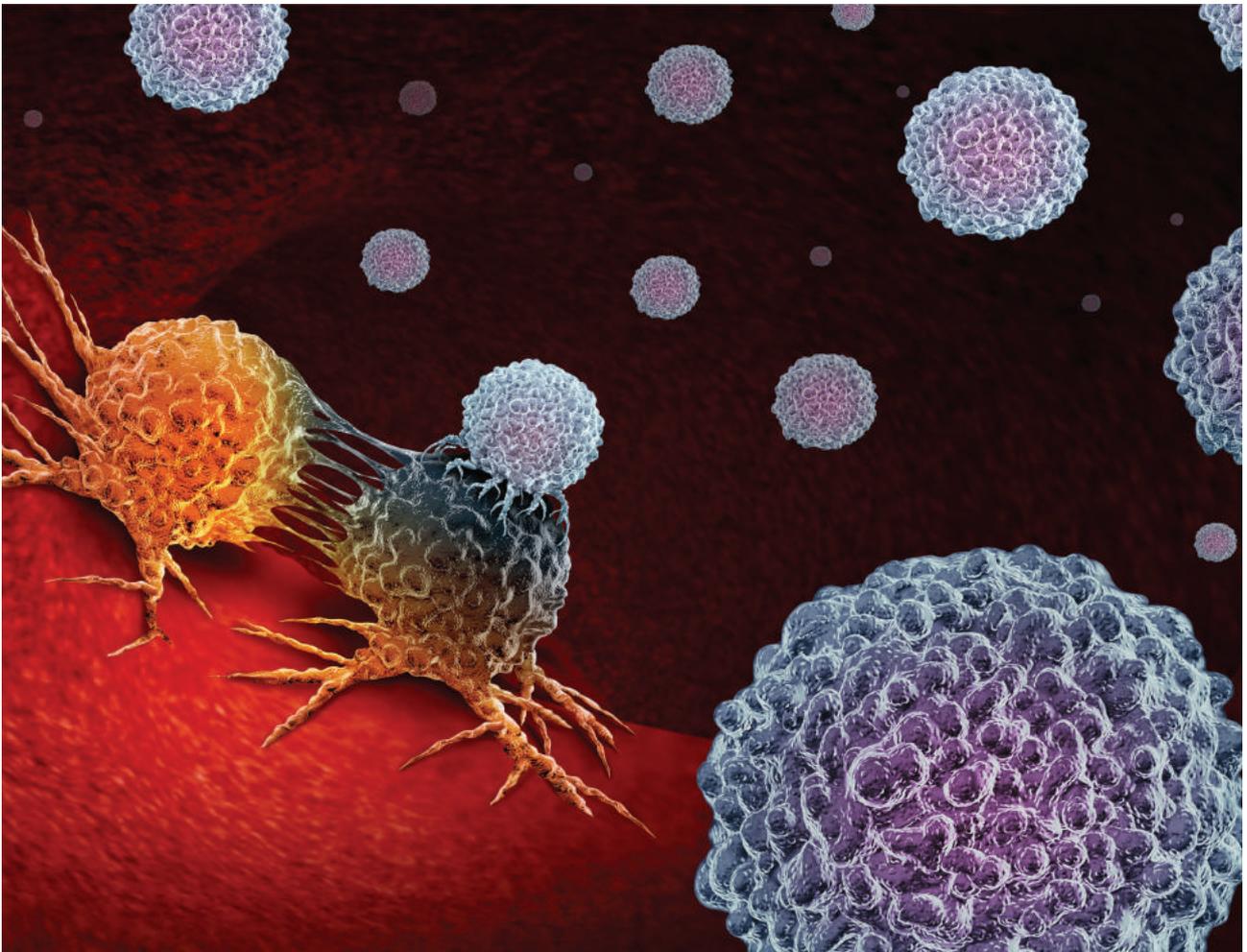
1. de Vries BB, Halley DJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. *J Med Genet.* 1998 Jul;35(7): 579-89.
2. Jin P, Warren ST. Understanding the molecular basis of fragile X syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000 Apr 12;9(6):901-8.
3. Oostra BA, Willemsen R. A fragile balance: FMR1 expression levels. *Hum Mol Genet.* 2003 Oct 15;12 Spec No 2:R249-57.
4. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci.* 2004 Jul;27(7):370-7.
5. Dölen G, Osterweil E, Rao BS, Smith GB, Auerbach BD, Chattarji S, Bear MF. Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron.* 2007 Dec 20;56(6):955-62.
6. Michalon A, Sidorov M, Ballard TM, Ozmen L, Spooren W, Wettstein JG, Jaeschke G, Bear MF, Lindemann L. Chronic pharmacological mGlu5 inhibition corrects fragile X in adult mice. *Neuron.* 2012 Apr 12;74(1):49-56.
7. Mullard A. Fragile X disappointments upset autism ambitions. *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Mar;14(3):151-3.
8. Scharf SH, Jaeschke G, Wettstein JG, Lindemann L. Metabotropic glutamate receptor 5 as drug target for Fragile X syndrome. *Curr Opin Pharmacol.* 2015 Feb;20:124-34.
9. Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev.* 2001 Dec;53(4):527-52.
10. Klinger M, Freissmuth M, Nanoff C. Adenosine receptors: G protein-mediated signalling and the role of accessory proteins. *Cell Signal.* 2002 Feb;14(2):99-108.
11. Domenici MR, Peponi R, Martire A, Tebano MT, Potenza RL, Popoli P. Permissive role of adenosine A2A receptors on metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5)-mediated effects in the striatum. *J Neurochem.* 2004 Sep;90(5):1276-9.
12. Tranfaglia MR. The psychiatric presentation of fragile x: evolution of the diagnosis and treatment of the psychiatric comorbidities of fragile X syndrome. *Dev Neurosci.* 2011;33(5):337-48.
13. Newman I, Leader G, Chen JL, Mannion A. An analysis of challenging behavior, comorbid psychopathology, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Fragile X Syndrome. *Res Dev Disabil.* 2015 Mar;38:7-17.
14. Pires VA, Pamplona FA, Pandolfo P, Prediger RD, Takahashi RN. Chronic caffeine treatment during prepubertal period confers long-term cognitive benefits in adult spontaneously hypertensive rats (SHR), an animal model of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Behav Brain Res.* 2010 Dec 20;215(1):39-44.
15. Pandolfo P, Machado NJ, Köfalvi A, Takahashi RN, Cunha RA. Caffeine regulates frontocortical dopamine transporter density and improves attention and cognitive deficits in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 Apr;23(4):317-28.
- 16.



ONCOLOGIA

## Antigeni tumorali nella diagnosi e monitoraggio delle neoplasie

*Daniela Peruzzi*



I marcatori tumorali sono molecole che, presenti nel sangue, possono essere il segno di un processo anomalo o di una malattia. In corso di alcune neoplasie possono riscontrarsi alterazioni nella concentrazione dei marcatori tumorali. Una volta definita la diagnosi di tumore l'andamento dei marcatori è un utile dato di laboratorio, importante in alcuni casi per misurare la risposta a un trattamento e per seguire l'evoluzione della malattia. Non esistono marcatori che abbiano sempre validità assoluta e non è possibile risalire ad un marcatore unico per le varie forme di neoplasia. Per questo motivo nessun marcatore deve essere considerato uno strumento di screening per la diagnosi precoce, soprattutto in assenza di segni clinici o di un preciso orientamento diagnostico. Sono comunque indicati in presenza di una diagnosi definita di tumore o quando altri esami abbiano ragionevolmente fatto sospettare la presenza di un tumore. Inoltre sono indicati per seguire l'andamento di una malattia neoplastica già diagnosticata, trattata o in corso di terapia.

**In Bios vengono effettuate regolarmente le analisi per i seguenti antigeni tumorali: il CA125 per il tumore alle ovaie; il CA15,3 per il tumore al seno e alle vie biliari; il CA19,9 per il tumore al colon, al pancreas e allo stomaco; l'antigene carcinoembrionico (CEA) per il tumore al colon, alla cervice, all'esofago, al polmone, al pancreas, allo stomaco ed alla tiroide; l'alfafetoproteina (AFT) per le cellule germinali e fegato; la gonadotropina corionica umana per le cellule germinali; la tireoglobulina (HTG) per la tiroide; la calcitonina per la tiroide, seno, pancreas e polmone; l'antigene polipeptidico tissutale (TPA) per il seno, l'ovaio, colon-retto, polmone, pancreas, vescica e prostata; l'enzima per il polmone; il PSA sia libero che totale per la prostata; la beta 2 microglobulina per il linfoma; la proteina S-100 per il melanoma. Come esami di screening vengono effettuati sia la ricerca del sangue occulto nelle feci sia il Pap test.**

Un antigene tumorale viene definito come una molecola espressa su cellule maligne che è in grado di indurre una risposta immunitaria e che viene, molte volte rilasciato nel sangue. La risposta immunitaria è generata da cellule specifiche che si trovano nel sangue e che cercano di combattere il tumore stesso, è una reazione di attacco per difesa. In realtà, questa risposta molte volte non avviene nel paziente ed il tumore continua la sua crescita indisturbata.

Questo accade per diversi motivi, spesso dovuti al tumore stesso che modifica l'ambiente circostante, oppure rilascia dei fattori inibenti, oppure nasconde le sue molecole per evitare di attivare una risposta immunitaria. Le cellule tumorali, infatti, continuano a modificarsi

durante la loro crescita e progressione, specialmente se sono attaccate dal sistema immunitario.

Gli antigeni tumorali, inizialmente, sono stati identificati in laboratorio, dai tumori di pazienti isolando il cDNA, cioè quella parte del DNA che forma una proteina. Questo DNA viene poi inserito in cellule che si coltivano in laboratorio e viene analizzata la loro capacità di attivare dei linfociti umani, cellule che sono in grado di innescare una risposta immunitaria e quindi di difendere l'organismo dallo sviluppo del tumore stesso<sup>(1)</sup>.

Si è poi sviluppato un metodo di ricerca inverso cioè partendo dalla proteina dei pazienti oncologici, o meglio da parte di proteina che è in grado di legarsi ad altre molecole per iniziare una risposta immunitaria, e poi si

è risaliti al gene dal quale deriva. Sono proprio queste le molecole, così individuate, che vengono analizzate in laboratorio, su un prelievo di sangue, di un paziente oncologico.

Molti antigeni tumorali sono stati fino ad ora identificati utilizzando le diverse metodiche descritte sopra. Questi sono stati classificati in base al grado di espressione dei geni da cui derivano e sono stati suddivisi in: antigeni altamente specifici del tumore e antigeni a bassa specificità tumorale <sup>(2)</sup>.

**Gli antigeni altamente specifici del tumore** comprendendo quelli derivanti da antigeni virali, da geni modificati, oppure derivando dalla linea germinale sono in grado di indurre una forte risposta immunitaria, proprio perché hanno un'espressione ben localizzata su cellule specifiche e non diffusa anche su cellule normali <sup>(3)</sup>.

**Antigeni virali.** Ormai è ben noto che diversi virus sono in grado di causare un tumore, basta pensare al tumore del collo dell'utero per il *human papilloma virus* (HPV) oppure all'epatocarcinoma, ad alcune leucemie, oppure al sarcoma di Kaposi per l'Herpes virus (HHV-8) <sup>(4)</sup>.

**Antigeni derivanti da geni modificati.** In pazienti con tumori sono stati identificati diversi linfociti che riconoscevano proteine che derivavano da geni che si erano modificati, mutati. Ad esempio si sono trovati linfociti che riconoscevano una proteina mutata responsabile della regolazione del ciclo cellulare, e della divisione della cellula.

Questa proteina, alterata, non era più in grado di controllare la divisione cellulare, perciò le cellule continuavano a moltiplicarsi senza nessun freno. Questi tipi di antigeni cioè derivanti da geni modificati si trovano in tumori che hanno un alto tasso di mutazione come il melanoma, il carcinoma del polmone, oppure il tumore al colon-retto <sup>(5)</sup>.

**Antigeni derivanti dalla linea germinale.** Essi comprendono gli antigeni del melanoma MAGE, NY/ESO1, BAGE e RAGE <sup>(6)</sup>. Sono espressi in diversi tipi di tumori, ma non si trovano su cellule normali. L'espressione di questi antigeni avviene per una modifica-

zione epigenetica delle linee germinali e di alcuni tumori. La metilazione del DNA a livello del promotore, che regola l'attivazione di un gene, riduce i livelli di produzione della proteina.

**Antigeni a bassa specificità tumorale.** Fanno parte di questa categoria gli antigeni di differenziazione ed antigeni altamente espressi.

**Gli antigeni di differenziazione** sono antigeni espressi da un tipo particolare di tumore ma che si ritrovano anche nel tessuto normale da cui derivano. Molti antigeni di differenziazione sono localizzati nelle cellule del melanoma in cui la proteina, corrispondendo all'antigene, è coinvolta nella biosintesi della melanina. Sorprendentemente in questi tumori sono stati identificati linfociti che riconoscono gli antigeni pur essendo espressi su cellule normali.

Infatti, di solito, i linfociti non riconoscono molecole espresse sulle proprie cellule, perciò si ha una tolleranza verso tutto ciò che appartiene al proprio corpo, ma probabilmente in questo caso, la tolleranza non è completa.

CEA, l'antigene carcinoembriogenico è altamente espresso nel tumore del colon-retto ed in altri tumori epiteliali ma si ritrova anche con una bassa espressione su cellule epiteliali normali del tratto intestinale <sup>(7)</sup>.

Il noto PSA per il tumore alla prostata, è espresso in tessuti tumorali ma anche in tessuti normali.

Esempi di **antigeni altamente espressi** sono l'oncogene e fattore di crescita ERBB2 (NEU/Her2) che è superespresso in molti tumori epiteliali come il carcinoma dell'ovaio oppure del seno per amplificazione genica oppure per aumento di trascrizione. Per questi antigeni sarebbe favorito un trattamento di immunoterapia per combattere il tumore, ma è sempre difficile capire la differenza esatta di espressione tra il tumore ed il tessuto normale cioè fino a che soglia è possibile non indurre una risposta immune contro le proprie cellule. Infatti ci sarebbe il rischio di induzione di malattie autoimmuni anche se nei vari protocolli di immunoterapia ad oggi studiati, non sono mai state riscontrate <sup>(8)</sup>.

La ricerca di antigeni tumorali come diagnosi precoce di un tumore presenta notevoli limitazioni. Questi antigeni tumorali non sempre sono prodotti solo da cellule maligne ma si ritrovano anche in cellule normali.

Si parla sempre di un aumento del valore di espressione che può essere indice di una patologia maligna ma anche di una semplice infiammazione, quindi una diagnosi corretta di neoplasia deve sempre essere accompagnata ad altre indicazioni clinico- diagnostiche.

Identificare l'insorgenza di un tipo di tumore usando un antigene tumorale non è corretto perché gli antigeni tumorali, come premesso, possono essere presenti su più tipi di cellule maligne e non identificare semplicemente un tipo specifico di tumore.

Infatti CEA, ad esempio è espresso dal tumore dell'intestino ma anche dal tumore al polmone. Inoltre non sempre l'insorgenza del tumore è accompagnata da elevati livelli di espressione di antigeni tumorali, perciò ci sono molti casi nei quali l'analisi di antigeni tumorali non riesce ad essere predittiva dell'insorgenza del tu-

more stesso e può essere anche fuorviante.

L'identificazione dell'espressione di un antigene tumorale può essere invece molto più utile durante il corso di un protocollo di cura per capire quanto sia efficace la terapia somministrata sulla progressione del tumore stesso. La prevenzione rimane comunque fondamentale e quindi gli screening sono auspicabili, con i limiti intrinseci di un approccio su grandi numeri di popolazione.

Le nuove ricerche mirano ad identificare i primi segni del tumore nel sangue, in conseguenza di ciò in futuro si parlerà di biopsia liquida. Finora restano ancora esami molto validi la ricerca del sangue occulto nelle feci, come screening per il tumore al colon, il Pap test per le donne, la ricerca dell'HPV e la mammografia con ecografia per il tumore della mammella.

## Bibliografia

1. P. van der Bruggen, C. Traversari, P. Chomez et al., A gene encoding an antigen recognized by a by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma *Science*, vol.254, no.5038, pp.1643–1647, 1991.
2. Nathalie Vigneron. Human Tumor Antigens and Cancer Immunotherapy. *BioMed Research International* Volume 2015, Article ID 948501, 17 pages.
3. P. G. Coulie, B. J. van den Eynde, P. van der Bruggen, and T. Boon, Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, vol.14, no.2, pp.135–146, 2014.
4. G.G.Kenter, M.J.P.Welters, A.R.P.M.Valentijnetal., Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia, *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 19, pp.1838–1847, 2009.
5. J.Huang, M.El-Gamil, M.E.Dudley, Y.F.Li, S.A.Rosenberg, and P. F. Robbins, T cells associated with tumor regression recognize frame shifted products of the CDKN2A tumor suppressor gene locus and a mutated HLA class I gene product, *Journal of Immunology*, vol.172, no.10, pp.6057–6064, 2004.
6. O. de Backer, K. C. Arden, M. Boretti et al., Characterization of the GAGE genes that are expressed in various human cancers and in normal testis *Cancer Research*, vol.59, no.13, pp.3157– 3165, 1999.
7. S.Hammarstrom, “The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues,” *Seminars in Cancer Biology*, vol. 9, no. 2, pp.67–81, 1999
8. N.Vigneron, V.Stroobant, B.J.vandenEynde, and P.vander Bruggen, Database of T cell-defined human tumor antigens: the 2013 update, *Cancer immunity*, vol.13, p.15, 2013

# F

FROM BENCH TO BEDSIDE

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

*a cura di Maria Giuditta Valorani*



## POTENZIALITÀ OFFERTE DALLA “BIOPSIA LIQUIDA” PER MONITORARE IL LINFOMA DI HODGKIN

<http://www.bloodjournal.org/content/131/22/2413>

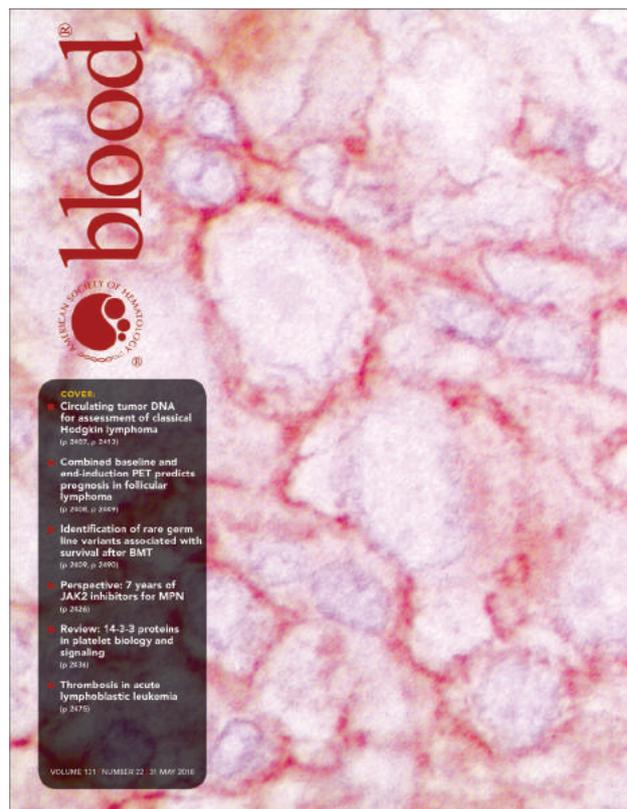
Il linfoma di *Hodgkin*, uno dei più frequenti linfomi aggressivi, è un tumore maligno che interessa inizialmente i linfonodi, per poi espandersi ad altri organi. I meccanismi biologici che portano allo sviluppo del linfoma sono ancora oggi largamente sconosciuti a causa della difficoltà nell’ottenere campioni adeguati del tumore. Il team coordinato dal Dr. Davide Rossi, presso l’*Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI)*, ha scoperto che tramite la cosiddetta “biopsia liquida”, cioè un semplice prelievo di sangue venoso sul quale possono essere eseguite analisi molecolari molto raffinate, si possono definire le basi biologiche del linfoma di *Hodgkin*. Il gruppo di ricerca ha inoltre dimostrato che la “biopsia liquida” costituisce un approccio non invasivo più accurato delle tecniche strumentali radiologiche attualmente in uso.

Si tratta di un approccio non invasivo, che consente di monitorare con grande precisione e in tempo reale la risposta di questo linfoma molto aggressivo alla terapia e la comparsa di resistenza al trattamento. Di fronte alla rilevanza dei risultati, la rivista internazionale *Blood*, ha pubblicato la ricerca come articolo principale nel volume 131: “*Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma*”. Al tema sono pure stati dedicati l’editoriale e l’immagine di copertina.

Il linfoma di *Hodgkin* è una malattia che interessa preferenzialmente i giovani adulti con una età media in cui si contrae la malattia compresa tra i 20 e 40 anni. Fortunatamente, al giorno d’oggi il 90% dei pazienti possono essere guariti dalla malattia grazie alla chemioterapia e alla radioterapia, usate da sole o in contemporanea a seconda dei casi. Un problema è però rappresentato dalle cosiddette complicanze a lungo termine che possono insorgere a distanza di molti anni dal trattamento. Un limite delle tecniche strumentali radiologiche utilizzate per monitorare la presenza di malattia residua è il tasso di esami falsamente positivi, che rivelano malattia quando in realtà il tumore è già stato eradicato, compreso tra 15 e

20%. Da qui l’importanza della scoperta sulle potenzialità offerte dalla “biopsia liquida”, per una migliore accuratezza.

Vol 131. Issue 22: 2407-2509



## CAMPAGNA ANTI-TUMORI, AMBASCIATORE L’ALLENATORE DELLA JUVENTUS M. ALLEGRI

<http://www.mrallegri.com/max-allegri-e-allenatore-alleato-di-salve/>

Il 29% degli adolescenti europei fuma regolarmente, uno su quattro è sedentario, mentre solo il 14% consuma regolarmente le cinque porzioni di frutta e verdura raccomandate dagli esperti. Soprattutto a loro si rivolge la campagna che, prima al mondo, “intende sensibilizzare e valorizzare il ruolo di una figura molto ascoltata dagli adolescenti: l’allenatore sportivo”, ha sottolineato il presidente del Parlamento europeo, Antonio Tajani, in occasione di una conferenza stampa all’Europarlamento.

Approda dunque, a Bruxelles la campagna partita dall’Italia due anni fa per promuovere stili di vita sani tra i giovani e prevenire malattie gravi come i tumori.



Si chiama *'Allenatore, alleato di salute'* ed è il progetto promosso dalla *Società Italiana di Pediatria (SIP)* e dalla *Fondazione 'Insieme contro il cancro'*, di cui è ambasciatore l'allenatore della *Juventus*, Massimiliano Allegri.

“Dobbiamo promuovere tutti insieme stili di vita indirizzati verso la salute. Secondo i dati di un sondaggio condotto su poco meno di 25mila under 19 su *Sky Sport* e *'Il Ritratto della Salute'*, il 36% dei giovani chiede al proprio *coach* consigli su benessere e prevenzione, più che ai genitori”, sottolinea Giovanni Corsello presidente *SIP*

Si tratta di far comprendere ai giovanissimi, “la necessità di crescere in salute, lontano dal fumo, dalla sedentarietà e dall'eccessivo consumo di alcool, favorendo i corretti stili di vita a tutte le età”. L'evento di presentazione nel Parlamento *UE*, durante il quale il prof. Francesco Cognetti, presidente della *Fondazione 'Insieme contro il cancro'*, ha evidenziato l'obiettivo di “favorire in tutta Europa una nuova cultura della prevenzione oncologica”, è stata l'occasione per conferire ufficialmente il ruolo di ‘ambasciatore’ al

*mister Allegri*. “Come allenatori abbiamo una grossa responsabilità. Tutti, a partire da quelli che iniziano con i bambini, devono dare un'educazione di vita, oltre che calcistica”, ha commentato il tecnico juventino. “L'allenatore non serve solo a dire gli schemi, ma a creare campioni di vita”, ha continuato Allegri, “perché, su un milione di bambini che giocano, solo uno diventerà campione, gli altri avranno un percorso diverso, che deve essere sano. Non dobbiamo certo sostituirci ai medici, ma insegnare ed educare”.

“Se il ragazzo seguirà l'allenatore avremo come risultato, fra l'altro, un calo del 40% di tumori in età adulta. Dall'estate è partito un tour che porterà pediatri e oncologi ad incontrare gli allenatori delle squadre dilettantistiche per fare formazione”, evidenzia il prof. Francesco Cognetti. In Italia “ci sono oltre 61 mila persone che hanno il patentino di allenatori di calcio, evidenzia il presidente del *Coni* Giovanni Malagò, un esercito che va sensibilizzato. Si parte dal calcio, ma sarà importante rivolgerci anche ad altri sport”.

Accettando l'invito che gli ha rivolto il presidente

Tajani, invece per la Grecia sarà l'ex capitano della Nazionale campione d'Europa, Theodoros Zagorakis, a farsi portavoce della campagna.

## RISCHIO DI DIABETE: DIETA E SPORT LO PREVENGONO

<http://care.diabetesjournals.org/content/41/7/1526.long>

I ricercatori della *Emory University*, ad Atlanta, in *Georgia* negli *Stati Uniti*, in collaborazione con i ricercatori della *Comm Unity Care Health Centers*, ad Austin, in *Texas*, hanno esaminato in uno accurato studio di 'meta-analysis' (svolto consultando: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Library* e *ClinicalTrials.gov*) i dati di 17.272 partecipanti ( $n = 17,272$ , età media 49.7 anni, 28.8% maschi, 60.8% bianchi/Europei) provenienti da 63 studi precedenti pubblicati tra gli anni 1990 e l'aprile del 2015. Hanno così verificato che coloro che avevano eseguito un intervento di modificazione dello stile di vita, in particolare dieta e attività fisica, avevano un rischio inferiore al 29% di sviluppare diabete rispetto a quelli che non lo avevano fatto. Inoltre, erano dimagriti in media di 1,5 kg di peso.

In questo importante studio di 'meta-analysis' i ricercatori hanno anche esaminato il ruolo svolto dalla perdita di peso nel ridurre il rischio di diabete, scoprendo che a ogni chilo perso era associato il 43% di probabilità in meno di sviluppare il diabete. Ciò suggerisce che anche una piccola perdita di peso dell'1% rispetto al peso iniziale può avere un impatto sulla riduzione del rischio.

Alimentazione e attività fisica sono dunque un binomio perfetto per prevenire o ritardare, in chi è predisposto, il rischio di diabete, malattia che colpisce circa 5 milioni di persone in Italia (tra casi diagnosticati e non). Dunque, questo vasto studio, pubblicato su la Rivista internazionale *Diabetes Care*, ci conferma quello che i medici cercano da tempo di comunicare ai pazienti.

“Studi come questo sono affidabili per l'ampia casistica esaminata”, commenta il prof. Francesco Purrello, presidente della *Società Italiana di Diabetologia (SID)*. Tuttavia, prosegue, “ci indicano an-

che che dovremmo maggiormente impegnarci nella promozione dell'attività fisica, come strumento di prevenzione e di terapia del diabete. Oggi, infatti, un medico può prescrivere farmaci o anche una dieta, e con buona probabilità il paziente ne seguirà i consigli. Ma può solo consigliare l'attività fisica, perché non ci sono strutture che la offrono in convenzione. La conseguenza, come riscontriamo nella pratica clinica, è che fa attività fisica solo chi può permetterselo economicamente”. Di qui, conclude, “l'appello della nostra società scientifica al ministro della Salute, Giulia Grillo: ragioniamo insieme su come affrontare questo problema”.

## NUOVI DOCUMENTI DALLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

<http://www.ideacpa.com/it/congressi/xxx-congresso-nazionale-societa-italiana-di-pediatria-preventiva-e-sociale-bambini-di-ieri-oggi-e-domani...-la-nostra-care-il-nostro-cuore--c1811.html>

La *Società italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)* ha presentato, nel corso del XXX Congresso Nazionale (svoltosi a Siracusa), tre nuovi documenti scientifici: un Consensus sull'alimentazione complementare e due guide pratiche per la prevenzione e lo screening, in ambito ginecologico e oculistico.

Il Consensus Alimentazione Complementare, è uno strumento per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e per la riduzione delle ineguaglianze sociali. La professoressa Margherita Caroli, uno dei coordinatori del documento spiega: “Nel testo trovano spazio numerosi argomenti rivolti al pediatra generalista: dall'avvezzamento, all'alimentazione complementare, fino agli effetti di un'introduzione precoce/tardiva di alimenti; fabbisogni di proteine, grassi, carboidrati, fibre, ferro, acqua e vitamina B12; obesità, ipertensione, diabete mellito e le carie dentali. Abbiamo trattato anche il latte vaccino, malattie infettive, glutine e allergeni, senza dimenticare i contaminanti negli alimenti, le relazioni affettive e gli strumenti di educazione parentali”.

La guida pratica di Oculistica in età evolutiva “si propone di fare prevenzione e screening e di analiz-

BAMBINI DI  
IERI, OGGI E  
DOMANI...  
LA NOSTRA  
CARE, IL NOSTRO  
CUORE

TEATRO DI ORTIGIA

7 - 10 GIUGNO 2018

SIRACUSA

XXX

CONGRESSO NAZIONALE  
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA  
PREVENTIVA E SOCIALE



zare le principali patologie d'interesse ambulatoriale, afferma uno dei coordinatori il dr. Valter Spanevello. Molto importante il capitolo 'Cosa deve saper fare il Pediatra di Famiglia', in cui si analizzano il riflesso di ammiccamento e pupillare, il *Test di Hirschberg* e quello del *Riflesso Rosso*, la capacità di fissazione, di inseguimento e divergenza e l'utilizzo delle tavole ottotipiche".

La seconda guida è dedicata alla Ginecologia pediatrica. Il volume 'Ginecologia in età evolutiva. Prevenzione, Diagnosi e Terapia', si sofferma, tra l'altro, su crescita, differenziazione e sviluppo sessuale, con focus su precocità dello sviluppo sessuale, ritardo puberale e rapporto tra obesità e sviluppo sessuale. Una delle coordinatrici della Guida la dr.ssa Metella Dei ci dice: "Sfogliando le pagine del documento si possono trovare tematiche di grande interesse: dallo sviluppo psicosessuale, all'esame clinico fino alle malformazioni dell'apparato genitale.

Ci siamo, inoltre, concentrati sulle anomalie presenti alla nascita e nell'infanzia e su quelle diagnosticabili nella pubertà. Abbiamo poi lavorato sulle patologie vulvo-vaginali soffermandoci su valutazione

e terapia delle alterazioni del ciclo mestruale in età adolescenziale, senza dimenticare argomenti come dismenorrea, sindrome premestruale e malattie a trasmissione sessuale".

**SCREENING GENERALE DELL'EPATITE C  
MIGLIORA L'ASPETTATIVA DI VITA**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29800630>

Fare uno screening generale sull'epatite C fa risparmiare risorse e migliora l'aspettativa di vita nelle persone colpite dal virus. È questo un percorso più efficiente rispetto a uno screening mirato, che coinvolge solo determinate categorie di persone. È questa la sintesi della ricerca pubblicata sul *Journal of Hepatology* e condotta dalle Università *Paris Diderot* e *Paris 13* oltre che dell'*INSERM*, l'*Istituto nazionale francese per la salute e la ricerca medica*.

Nel 2014, secondo alcune stime, sono state circa 75mila le persone tra i 18 e gli 80 anni colpite dal virus dell'epatite C in Francia senza che fossero consapevoli della loro condizione.



Un modello analitico basato su una combinazione di dati e di caratteristiche delle persone infette, messo a punto dal gruppo di ricerca francese, indica come lo screening generale sia legato a una migliore aspettativa di vita rispetto a quello mirato, che invece è conveniente se i pazienti che vengono sottoposti al test vengono trattati rapidamente dopo la diagnosi. Nel mondo, secondo stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2016, sono circa 80 milioni le persone affette da epatite C. Nello stesso anno sono stati contati 700.000 decessi proprio per questa patologia.

## **DISTURBO DA IPERATTIVITÀ E DEFICIT DI ATTENZIONE AUMENTATO DA ABUSO DI CHAT E SOCIAL**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30027248>

Un'indagine pubblicata sul *Journal of the American Medical Association* rivela che gli adolescenti che usano molto smartphone e altri apparecchi multimediali hanno un rischio doppio rispetto a coetanei che adoperano poco tali mezzi di sviluppare disturbi com-

portamentali, in particolare il cosiddetto *Disturbo da iperattività e deficit di attenzione (ADHD)*, problema che influisce sul rendimento scolastico impedendo a chi ne soffre di portare a termine compiti assegnati, di prestare attenzione e concentrarsi.

Lo studio si è concentrato sull'uso di social media, chat, messaggi, video in streaming, musica online o da scaricare, piuttosto che su intrattenimenti più tradizionali quali TV e video game, spiega l'autore prof. Adam Leventhal dell'Università della Southern California. La tecnologia mobile oggi disponibile, spiega, può fornire stimoli di elevato impatto in maniera rapida e in ogni momento della giornata, con effetti probabilmente ancora più profondi dei media classici.

I ricercatori USA sono partiti da un campione di 4100 ragazzi di scuola superiore (15-16 anni), da cui hanno selezionato 2.587 giovani senza ADHD. Escludendo chi già soffriva del disturbo, i ricercatori avevano l'obiettivo di osservare l'emergenza di nuove problematiche comportamentali nel corso dei due anni di studio. I 2.587 adolescenti sono stati suddivisi in tre gruppi a seconda della frequenza di uso di 14 piattaforme digitali (ad es. *Facebook*). Dopo due anni è stata va-



lutata la comparsa di nuovi sintomi di *ADHD* in questi giovani inizialmente sani. È emerso che la probabilità di comparsa di sintomi di *ADHD* nei due anni di studio per i consumatori assidui di media digitali è circa doppia rispetto ai coetanei che usano i media con parsimonia e il prof Leventhal conclude: “Possiamo affermare con sicurezza che i teenager esposti a elevati livelli di media digitali hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare sintomi di *ADHD* in futuro”.

### **STUDIO DI META-ANALISI SUL DNA SVELA BASI GENETICHE DELL'ACNE**

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290788/pdf/41467\\_2018\\_Article\\_7459.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290788/pdf/41467_2018_Article_7459.pdf)

L'acne vulgaris è una malattia infiammatoria cronica comune e altamente ereditabile della pelle. In uno studio senza precedenti sul *DNA*, che ha coinvolto decine di migliaia di individui, sono stati identificati i geni responsabili dell'acne. La scoperta, resa nota su la Rivista internazionale *Nature Communications*, potrebbe portare a nuove terapie per questo disturbo, che può manifestarsi anche in modo piuttosto grave. Lo studio è stato condotto da ricercatori del *Department of Me-*

*dical and Molecular Genetics, School of Basic & Medical Biosciences, del King's College London* in collaborazione con altri Centri di Ricerca inglesi, svizzeri e francesi. Non ci sono stati significativi passi avanti negli studi dermatologici sull'acne nelle ultime decadi, sottolineano gli esperti, e questo lavoro di ricerca, il primo su scala globale, è già di per sé un passo avanti. “Quando si incomincia a chiarire le basi genetiche della patologia, continuano gli autori, si possono sviluppare trattamenti più efficaci”.

L'acne è un comune problema dermatologico che arriva a colpire fino all'80% degli individui di 11-30 anni; in molti casi è così grave da lasciare cicatrici che segnano permanentemente il viso del paziente. Per la prima volta è stato usato un approccio genetico studiando il *DNA* di 26.722 persone, di cui 5.602 con acne grave.

Sono stati isolati fattori genetici legati alla malattia, geni che hanno un ruolo nel dare forma ai follicoli piliferi. È possibile che le conseguenti alterazioni morfologiche dei follicoli favoriscano la colonizzazione dei batteri che causano l'acne. Questo studio fornisce un sostanziale progresso nelle nostre intuizioni nella suscettibilità genetica e meccanismi patogeni, che contribuisce allo sviluppo dell'acne grave.



COLLABORAZIONI

## Hanno collaborato a questo numero

***Fabio Ferro***

*Medico Chirurgo. Specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica*

***Francesco Leone***

*Medico Chirurgo. Specialista in Malattie Infettive*

***Giuseppe Luzi***

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

***Massimo Marrazza***

*Medico Chirurgo. Specialista in Dermatologia*

***Daniela Perruzzi***

*Prof.ssa Associata di Biologia Applicata*

***Giorgio Pitzalis***

*Medico Chirurgo. Specialista in Gastroenterologia e Pediatria*

***Antonella Sciarra***

*Medico Chirurgo. Specialista in Genetica Medica*

***Maria Giuditta Valorani***

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



## 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
- BRONCOPNEUMOLOGIA
- CARDIOLOGIA
- DERMATOLOGIA

- DIETOLOGIA
- ENDOCRINOLOGIA/AUXOLOGIA
- GASTROENTEROLOGIA
- GINECOLOGIA DELL'ADOLESCENZA
- IMMUNOLOGIA CLINICA
- MEDICINA DELLO SPORT
- NEFROLOGIA
- NEUROPEDIATRIA PSICOLOGIA  
CLINICA DELL'ETÀ EVOLUTIVA
- ODONTOIATRIA
- OFTALMOLOGIA

- ORTOPEDIA
- OTORINOLARINGOIATRIA
- UROLOGIA

#### DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

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