

---

# IL CESALPINO

---

RIVISTA MEDICO SCIENTIFICA  
DELL'ORDINE DEI MEDICI E ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI AREZZO

---

N° 2 anno 2002

*Comitato di  
Amministrazione:* Consiglio dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri

*Presidente:* Raffaele Festa

*Direttore Responsabile:* Roberto Romizi

*Coordinatore Scientifico  
e Redazionale:* Marcello Bordiga

*Comitato di Redazione:* Alberto Cinelli, Raul De Sanctis,  
Stelvio Innocenti, Cesare Maggi

*Comitato Scientifico:* Massimo Anniboletti, Vittorio Caloni, Alfredo Caporali,  
Michele De Angelis, Lucia Lenzi, Rossella Nassi,  
Luigi Nocentini, Ottaviano Ottaviani,  
Piero Pieri, Michela Rinaldini

*Segreteria Redazionale:* Paola Bidini, Marco Cerofolini,  
c/o Ordine dei Medici e degli Odontoiatri  
Via Giotto, 134 Arezzo  
Tel; 0575 22724 - Fax 0575 300758  
E-mail:ordinear@ats.it



## QUALE FUTURO PER LA SANITA' PUBBLICA ?

I recenti provvedimenti di “cosiddetta” razionalizzazione della spesa pubblica in Sanità, lasciano intravedere e percepire una indubbia crisi di identità del sistema. I pubblici amministratori, alle prese con i conti che non tornano mai, lamentano una costante carenza di finanziamenti ed antepongono ad ogni proposta di miglioramento dei servizi, le loro richieste economiche. Una sempre maggiore attenzione dei cittadini alla salute intesa come benessere, ma anche come condizione di sviluppo economico, la crescita della durata media della vita sia per il profilo quantitativo che per gli aspetti qualitativi, i passi da gigante della medicina e della tecnologia, comportano un’inarrestabile crescita della domanda. A fronte di quest’ultima, si registra uno stanziamento di fondi assolutamente insufficiente, incapace di annullare quella sottostima che è stata una costante fissa del S.S.N. fin dalla sua istituzione. Per completezza di informazione, va detto che lo spettro della spesa, si aggira in modo più o meno incisivo, per tutta l’Europa, ed ogni paese tenta di porre in atto la propria alchimia per salvaguardare il sistema ed assicurare un Welfare possibile ai propri cittadini nel terzo millennio. Allo stato dei fatti non è dato conoscere quale tentativo stia dando i frutti migliori, sia per carenza di dati certi, che per la durata ancora troppo breve degli interventi diversificati, per ogni singolo paese.

L’Italia, nella consapevolezza che non è possibile pagare tutto a tutti, ai fini di una maggiore responsabilizzazione e

controllo della spesa, ha varato, in questi ultimi tempi, il federalismo ed una serie di misure di razionalizzazione che vanno dal delisting dei farmaci ai L.E.A. a tutta una serie di tentativi di compressione della spesa come ad esempio la drastica riduzione dei ricoveri ospedalieri. Il federalismo sanitario che ha preso l’avvio con la Conferenza Stato – Regioni dell’agosto 2001, ha assegnato a queste ultime, il compito e la responsabilità gestionale del sistema, ma ha segnato anche l’uscita dello Stato dallo stesso, dal momento che si è attribuito un impegno “residuale” di coordinamento e di indirizzo, e nega ogni possibilità di ripianamento di deficit. Le prime conseguenze, nemmeno tanto difficili da pronosticare, si stanno già avverando. Ogni regione per far fronte alle propria necessità di cassa, sta attuando misure restrittive od impositive di varia entità, con il rischio che vengano compromesse quella equità ed universalità caratteristiche del S.S.N. E non è da escludere che questa nuova condizione finisca col creare difformità di trattamento anche a livello contrattuale e convenzionale per tutti gli operatori della sanità. Si pensi al dissenso dei vari assessori alla salute sulla riforma dello stato giuridico dei medici, tanto per citare l’esempio più recente. Trovano quindi piena giustificazione le preoccupazioni espresse da tanti operatori della sanità, ma anche dai cittadini, come una recentissima indagine CENSIS ha confermato. Non minori preoccupazioni desta la “cosiddetta” razionalizzazione della spesa. Nessuno nega la necessità di ottimizzare l’impiego delle risorse e si è pienamente d’accordo che è inaccettabile una demagogica spesa dell’i-

nutile, ma bisogna porre la massima attenzione a non negare il necessario. Analizzando le varie misure di contenimento della spesa, si ha l'impressione che non si tratti di razionalizzazione, ma piuttosto di un incipiente razionamento delle risorse. Le tanto discusse note C.U.F., il delisting, le lunghe liste d'attesa, alcuni tagli previsti dai L.E.A., altro non sono che un occulto razionamento delle risorse che, in ultima analisi, rischia di incrinare quella fiducia che da sempre il cittadino ripone nel S.S.N., e nel suo ruolo specifico, primario, di coesione sociale. E' proprio questo ruolo a dover essere tutelato con la massima cura ed attenzione: la perdita di questo modello di riferimento potrebbe provocare la fuga verso il privato e possibili conseguenze di destabilizzazione

del pubblico. Nella impossibilità del S.S.N. di gestire i costi di una domanda di salute costantemente in crescita, bisogna trovare un giusto equilibrio tra l'effettiva capacità di risposta del pubblico ed una corretta integrazione del privato, che sia in grado di coadiuvare il pubblico e dare una risposta adeguata a quei cittadini che, indirettamente o direttamente, siano disponibili a pagare la prestazione.

Una particolare attenzione, in conclusione, bisognerà porre anche al ruolo del cittadino che non può prescindere dall'assunzione di responsabilità diretta per la tutela del bene salute e del proprio benessere nel pieno rispetto dei propri diritti, ma anche dei suoi doveri, come appartenente e fruitore di un sistema solidaristico quale è il S.S.N.

**Dott. Raffaele Festa**

*(Presidente dell'Ordine Provinciale dei  
Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo)*

## AUSCULTAZIONE DEL TORACE: ARTE ANTICA E NUOVA SCIENZA

Marcello Rossi  
U.O. Pneumologia

“Sembra paradossale che nonostante le nostre conoscenze incomplete sull’ascoltazione polmonare e la disponibilità di apparecchiature molto accurate, si continui ad auscultare il torace con lo stetoscopio” (R.L. Murphy, 1981). Questa affermazione, certamente provocatoria, può essere considerata l’avvio di una disciplina, la fonopneumografia, che pur rifacendosi ad alcuni concetti e definizioni della “vecchia” semeiotica ascoltatoria (Laennec, De l’auscultation mediate) si avvale dei principi fonda-

mentali di fisica acustica, ingegneria informatica ed elaborazione di segnali biologici, correlati a quelli di fisiologia respiratoria oltre che a quelli clinici, radiologici ed anatomico-patologici. Si definisce pertanto fonopneumografia la “rappresentazione grafica dei suoni respiratori, sola o associata alla simultanea registrazione di altri parametri respiratori, quali il flusso aereo o il volume”.

Forgacs con un apparecchio semplice, formato essenzialmente da un microfono e da un oscilloscopio, ha eseguito le prime registrazioni dei suoni polmonari nel 1978.

Oltre il suono respiratorio normale si ascoltano i suoni patologici aggiunti. Nel 1985 l’American Thoracic Society,

Nomenclatura dei suoni polmonari nel mondo

	Italia	Gra Ispagna	Germania	USA	Francia	Spagna	Portog.	Forma d'onda. espansa nel do- minio del tempo
<b>DISCONTINUI</b>								
Acuti Tono alto Ampiezza bassa Durata breve	Crepito	Fine crackles (- Fine rales/ crepitations)	Feines Rasseln	Fine crackles	Râles crepitants	Favrilinos finos	Crepitagos finos	
Gravi Tono basso Ampiezza alta Durata lunga	Rantoli	Crasse crackles (=Crasse rales/ crepitations)	Grobes Rasseln	Crasse crackles	Râles bulleux ou sous crepi- tants	Sibilinos gruesos	Crepitagos gruesos	
<b>CONTINUI</b>								
Tono alto	Sibilo	Wheezes (-High pitched, wheezes/ rionchi)	Pfeifen	Wheezes	Râles sibilants	Sibilancias	Sibilos	
Tono basso	Rono	Rhonchi (-Low pitched, wheezes/ rionchi)	Brummen	Rhonches	Râles rouffants	Roncos	Roncos	

Da R. Mikami e altri, modificata

con il consenso dei ricercatori giapponesi ha elaborato una nuova classificazione dei suoni polmonari patologici basata essenzialmente su parametri acustici (frequenza, intensità), forma d'onda ed evoluzione temporale (v. tabella). L'attuale classificazione prevede due grosse categorie di suoni patologici aggiunti, facendo giustizia del notevole grado di soggettività ed imprecisione, di una nomenclatura confusa e spesso contraddittoria, con cui il medico descrive ed ha descritto generalmente i suoni polmonari.

Sono continui i suoni musicali (sibili), discontinui quelli improvvisi ed esplosivi (crepitii, crackles secondo la definizione inglese). E' possibile che alcuni suoni debbano essere raccolti in un gruppo separato; ciò tuttavia non toglie importanza ad una formulazione che comprende la quasi totalità dei suoni polmonari.

Lo stato attuale delle conoscenze permette una precisa definizione e comprensione dei meccanismi di genesi sia del suono polmonare normale che dei suoni patologici aggiunti.

Il suono del respiro (breath sound), comunemente ed erroneamente detto "murmure vescicolare" può essere definito come il suono generato dal respiro, ascoltato o registrato sul torace, sulla trachea o alla bocca e le sue caratteristiche differiscono a seconda della sede corrispondente e dalla fase del ciclo respiratorio<sup>1</sup>.

Il suono respiratorio ascoltato sul torace fu descritto da Laânnec come "un murmure distinto che corrisponde al flusso d'aria che entra ed esce dalle celle alveolari". Definito poi come "murmure vescicolare", questo termine non è cor-

retto perché a livello alveolare non vi è possibilità che si generi il suono del respiro.

Il suono normale del respiro ha un carattere dolce ed è presente principalmente nella fase inspiratoria mentre la fase espiratoria è pressoché silente.

Il suono non è uniformemente distribuito su tutto l'ambito polmonare e vi sono variazioni regionali d'intensità. Agli apici il suono è meno intenso durante un'inspirazione a partire dal livello di volume residuo mentre alle basi l'intensità aumenta gradualmente e raggiunge il massimo a circa il 50% della Capacità Vitale.

L'origine del suono generato dal passaggio dell'aria attraverso le vie aeree non è ancora completamente chiarito. Probabilmente entrano in giuoco più meccanismi. Infatti il polmone di per sé non può generare il suono se non vi è presenza di flusso aereo. Il suono del respiro è verosimilmente provocato dalla turbolenza dell'aria a livello delle vie aeree più grandi, fino alle biforcazioni segmentali. Nei bronchi più piccoli, la velocità dell'aria diminuisce progressivamente ed è al disotto del valore critico per generare turbolenze. A questi livelli il flusso aereo è lineare e silente. Un altro possibile meccanismo è quello della c.d. superficie limite, secondo il quale il fronte d'aria che impatta gli speroni delle biforcazioni bronchiali genera un suono molto simile a quello che produce il vento attraverso i fili delle linee elettriche.

Il suono respiratorio che si genera nelle vie aeree più grandi ha uno spettro più ampio di frequenze ed è trasmesso alla superficie esterna del torace dopo aver subito un filtraggio da parte del tessuto

polmonare e dalla parete toracica stessa (filtro passa-basso). Il suono del respiro registrato sul torace ha caratteristiche spettrali diverse.

Quando il suono è registrato sulla trachea il suono risulta meno filtrato e contiene frequenze più alte. Lo spettro di frequenza è inoltre influenzato dalle frequenze di risonanza che si generano all'interno della trachea. Tutti i tipi di suono dipendono dal flusso aereo.

Il range di frequenza del suono del respiro non è stato ancora stabilito con esattezza in quanto i risultati di molti studi mostrano limiti variabili tra 60 e 600 Hz, tra 75 e 900 Hz, tra 60 e 400 Hz con un massimo di energia tra 140 e 200 Hz per poi decadere esponenzialmente fino a livelli insignificanti al di sopra di 400 Hz<sup>2</sup>.

Queste differenze sono in parte dovute ai diversi modi di rappresentazione dello spettro (scala lineare, logaritmica) ed in parte ai sistemi di registrazione non standardizzati.

Attualmente vi è relativo accordo nel definire il range di frequenze del suono del respiro compreso tra 50 e 1200 Hz. Nel suono tracheale lo spettro di frequenza decade rapidamente al di sopra di 800 Hz. I valori di frequenza al di sotto di 60 Hz non sono generalmente considerati per la sovrapposizione di suoni muscolari e cardiaci e generalmente si applica un filtro passa-alto centrato intorno a 60 Hz.

Lo spettro del suono del respiro è chiaramente legato al livello di flusso aereo ed è stato dimostrato come vi sia uno spostamento delle frequenze verso valori più alti con l'aumentare del flusso. Recenti studi mostrano come il flusso sia in grado di modificare sia l'intensità

che la distribuzione delle frequenze del suono del respiro<sup>3,4</sup>. La relazione tra flusso aereo e suono dipende principalmente dal soggetto ma per ogni soggetto, l'ampiezza media e la frequenza media sono funzioni incrementali del flusso<sup>5</sup>. Per questa ragione è possibile approssimare il valore del flusso dal suono tracheale.

Un modo molto comune di caratterizzare lo spettro di frequenza è quello di dividerlo in parti in modo che ciascuna parte rappresenti la stessa quantità d'energia. Si possono così avere mediane, quartili o percentili dell'intero spettro di potenza.<sup>6</sup>

La frequenza mediana (F50) dello spettro di potenza divide lo spettro in due parti di uguale energia. I quartili F25, F50 e F75 dividono lo spettro in quattro parti e sono i parametri più usati per caratterizzare lo spettro del suono. Essi danno una valutazione di come lo spettro è distribuito tra le basse e le alte frequenze e per questa ragione possono essere usate per determinare variazioni complessive del suono del respiro.

Un altro modo per valutare lo spettro di potenza del suono è quello di calcolare la retta di regressione in una rappresentazione doppio-logaritmica dello spettro. Questa tecnica applicata su una media di spettri di potenza del suono registrato sul torace, consente di valutare il decadimento delle alte frequenze. In un soggetto normale vi possono essere più rette di regressione ed anomalie del profilo dello spettro sono spesso associate a patologie respiratorie.

I sibili o "wheezes" sono suoni patologici accessori di tipo continuo, che si sovrappongono al suono respiratorio

normale. Secondo la definizione dell' American Thoracic Society (ATS) la parola "continuo" significa che la durata è superiore a 250 ms. L' ATS definisce anche "wheezes" come suoni continui ad alta frequenza (high-pitched) mentre i suoni continui a bassa frequenza (low-pitched) vengono definiti "ronchi". La classificazione ATS specifica che un "wheeze" ha una frequenza dominante intorno a 400 Hz o più, mentre i "ronchi" sono caratterizzati da una frequenza dominante intorno a 200 Hz o più bassa. Non tutti i ricercatori sono concordi con questa definizione; infatti sec. Gavriely et al.<sup>7</sup> "wheezes" possono comprendere frequenze tra 80 e 16000 Hz., mentre Pasterkamp e coll. indicano un range compreso tra 350 e 950 Hz. Secondo la più recente definizione delle linee guida CO.R.S.A (Computerized Respiratory Sound Analysis) la frequenza dominante di un "wheeze" è superiore a 100 Hz con una durata maggiore a 100 ms.<sup>8</sup>

"Wheezes", che generalmente sono suoni di più alta intensità rispetto al suono respiratorio di fondo, sono spesso udibili ad orecchio mentre il paziente respira a bocca aperta o con l'auscultazione sulla laringe. Possono essere monofonici, quando si ascolta una sola frequenza, polifonici quando si percepiscono più frequenze.

La trasmissione del suono che contiene un "wheeze" attraverso le vie aeree è migliore rispetto a quella del suono respiratorio dal polmone alla parete toracica. Infatti le frequenze più alte del suono respiratorio si percepiscono meglio sulla trachea<sup>9</sup> rispetto alla parete toracica perché il tessuto polmonare assorbe prevalentemente le alte frequen-

ze<sup>10</sup>. Le frequenze più alte osservate da Baughman e Loudon<sup>11</sup> e registrate sulla parete toracica, sono di 710 Hz. Alcuni autori hanno confrontato lo spettro di potenza del suono con wheezes registrato simultaneamente sulla trachea e sul torace ed hanno osservato che picchi di frequenza di 870 e 940 Hz erano pressochè assenti nel suono registrato sul torace. Questo fatto sta ad indicare che il tessuto polmonare esercita un filtraggio passa-basso sul suono respiratorio. Queste osservazioni evidenziano l'importanza dell'ascoltazione tracheale nei pazienti con asma.<sup>12</sup>

I meccanismi di produzione di "wheezes" sono stati inizialmente riferiti a l'ancia semplice come nella trombetta giocattolo (toy trumpet) ma recentemente Groteberg e Davis hanno proposto un modello nel quale "wheezes" sono prodotti dalla oscillazione delle pareti bronchiali (flutter theory). Le oscillazioni iniziano quando la velocità del flusso aereo raggiunge un valore critico c.d. velocità di flutter. Questo modello evidenzia che "wheezes" sono sempre accompagnati da una limitazione al flusso (flow-limitation), ma che la limitazione al flusso non è necessariamente accompagnata da "wheezes".<sup>13</sup>

Wheezes possono essere ascoltati in molte malattie e non solo nell' asma.<sup>14</sup> Essi costituiscono un segno frequente nei pazienti con BPCO e nelle crisi asmatiche. Molti studi hanno dimostrato una correlazione tra la presenza e le caratteristiche dei "wheezes" e il grado di ostruzione bronchiale<sup>15,16,17</sup>. La migliore correlazione è stata evidenziata quando è stato paragonato il grado di ostruzione bronchiale con il tempo occupato da "wheezes" nel ciclo respiratorio

(Twheezing/Ttot)<sup>11</sup>. In ogni caso la correlazione è troppo bassa per poter predirre il FEV1 dalla durata del “wheeze”. Non vi è correlazione tra il valore di picco di frequenza dei “wheezes” e la funzionalità respiratoria. La comparsa e la quantificazione dei “wheezes” sono stati usati anche per la valutazione della responsività ai tests di stimolazione bronchiale.<sup>18</sup>

L'asma notturno o l'asma che compare durante la notte è un disturbo riferito dai pazienti asmatici<sup>19</sup>. “Wheezes” sono molto spesso riferiti dai pazienti asmatici che si svegliano durante la notte, pertanto un monitoraggio non invasivo dei “wheezes” è stato proposto come metodo per valutare la variazione di calibro delle vie aeree durante il sonno, senza particolari disturbi per il paziente. Alcuni studi<sup>20</sup> dimostrano che il monitoraggio dei “wheezes” nei pazienti asmatici durante il sonno dà più informazioni sulle variazioni dell'ostruzione bronchiale che la misura degli indici di funzionalità respiratoria nel risveglio spontaneo causato dai sintomi di asma.

I rantoli o crepitazioni (Crackles, secondo la terminologia suggerita dall'ATS) sono suoni discontinui impulsivi, esplosivi, in - espiratori.

Nel dominio del tempo, in relazione al flusso aereo, possono insorgere nelle varie fasi, cadere nella prima parte dell'inspirazione o a metà di essa. Tipicamente a questo gruppo appartengono, i crackles che si possono auscultare nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) con particolare impegno funzionale, prevalentemente nelle zone baso - dorsali del torace con tendenze all'estensione verso l'alto e lateralmente. Sono per lo più costanti

nel follow-up semeiologico di questi pazienti, immutabili con la tosse e la posizione. Queste caratteristiche, oltre alla conferma dell'analisi acustica ripetuta in varie situazione hanno portato ad ipotizzare un meccanismo di generazione legato all'alterazione strutturale ed alla particolare compliance dell'unità bronchiale interessata: collabimento della parete in fase espiratoria e brusca improvvisa riapertura inspiratoria del bronco al raggiungimento di un dato volume polmonare e di una data pressione transparietale<sup>21</sup>.

Questo tipo di crepitazioni grossolane (Coarse crackles) non si generano quindi per il passaggio di un flusso aereo attraverso le secrezioni più o meno dense delle vie aeree di vario calibro, ipotesi ammissibile solo per certi rantoli grossolani in presenza di abbondanti secrezioni della trachea e dei grossi bronchi, e facilmente udibili alla bocca, variabili nell'intensità, nel tempo, con l'atto respiratorio e con la tosse.

Più tipicamente sono proto, meso-inspiratori i crackles grossolani delle bronchiectasie (patologia spesso associata alla Bronchite cronica o alla BPCO). Tele-inspiratori o meso-teleinspiratori sono i fini crackles che si auscultano nelle patologia dell'interstizio in particolare nelle Fibrosi Polmonari (FP)<sup>22</sup>, elettivamente nelle forme criptogenetiche, nell'Asbestosi, in fase molto iniziale tanto da precedere la comparsa di ogni altro sintomo o segno e, tipicamente nelle polmoniti interstiziali.

Sede elettiva di auscultazione nelle fasi iniziali delle fibrosi, la zona medio-basale-laterale con successiva estensione baso-apicale e dorso-ventrale. Sono

modificabili (ridotti o aboliti) con la postura.

Il tempo di insorgenza, tele-inspiratorio dei "fini" crackles delle Fibrosi, concorda con il loro meccanismo di generazione nelle vie aeree periferiche che collassano alla fine dell'espiazione in polmoni a bassa Capacità Residua Funzionale, con una distribuzione della chiusura dipendente sia dall'estensione della patologia, sia dalla gravità, e che si riaprono bruscamente con il raggiungimento di un Volume e di una Pressione transpolmonare quali si hanno a fine inspirazione.

Per la loro struttura temporale i crackles possono essere isolati, rari o profusi, (tipico lo scroscio dei fini crackles delle Fibrosi avanzate) con tendenza alla fusione (miscelati, sovrapposti) come nella BPCO avanzate. I crackles, rantoli e crepitii della nostra semiotica tradizionale, con la tecnica di espansione temporale (ottenibile o con alte velocità di registrazione o attualmente col computer), hanno una ben definita forma d'onda; essa consiste di una componente iniziale con breve semiperiodo e di oscillazioni smorzate con semiperiodo progressivamente più lungo, che dipendono dalla frequenza di risonanza del polmone.

La forma d'onda consente la misura della durata (ms) e delle sue componenti. In particolare la misura della durata dell'ampiezza della deflessione iniziale (Initial Deflection Width: IDW) in ms e la misura della durata in ms dei due primi due cicli (Two Cycles Duration: 2CD) consentono una buona separazione dei crackles in fini e grossolani. I crackles percepiti come fini e tipici delle pneumopatie interstiziali, hanno

un valore di IDW uguale o inferiore a 1.2 ms ed un valore di 2 CD inferiore a 7.5 ms<sup>23</sup>.

I crackles percepiti come grossolani hanno un valore di IDW superiore di circa 1.6- 2.2 ms ed un valore di 2 CD attorno ai 10 ms.

I crackles auscultabili alle basi del torace nello scompenso cardiaco hanno valori di IDW e di 2CD simili a quelli della FP, negli stadi iniziali dello scompenso e simili ai crackles delle BPCO e Bronchiectasie negli stadi avanzati della congestione polmonare (medium crackles); essi sono tendenzialmente transitori, più dipendenti dalla gravità ed hanno un più lungo IDW e 2 CD di quelli fini della FP<sup>24</sup>.

La forma d'onda dei cosiddetti sfregamenti pleurici ha deflessioni intermittenenti e discontinue simili a quelle dei crackles, ma con un pattern di uniformità e di cadenza temporale assai più stabile.

I crackles udibili nell'enfisema sottocutaneo sia esso di origine traumatica che spontaneo hanno forme d'onda variabile con IDW e 2 CD o molto corti (ultra fini crackles) o simili a quelli della FP e BPCO (medium crackles) e questo dipende sia dalla sede in cui si generano che dal tipo di pressione esercitata col microfono di rilevamento e sono sostanzialmente indipendenti dall'atto respiratorio. Nella caratterizzazione dei crackles l'analisi dello spettro, pur essendo la Frequenza una componente determinante per la percezione dei crackles in fini o grossolani, non si è mostrato parametro assoluto di differenziazione dei crackles, o comunque meno sensibile dei parametri della forma d'onda espansa. L'auscultazione

del torace con queste premesse metodologiche di studio e di classificazione, deve perdere le caratteristiche di un atto rituale, empirico o artistico per diventare un mezzo preciso quantificabile di diagnosi e di follow-up di molte patologie polmonari.

Negli ultimi anni sono stati messi a punto dei sistemi di ricerca automatica computerizzata dei crackles basandosi su vari metodi di analisi dei segnali (signal processing)<sup>25</sup> o sulle proprietà di non-stazionarietà dei crackles.

Nel 1997 si è concluso il progetto C.O.R.S.A. (Computerized Respiratory Sound Analysis) finanziato dalla Comunità Europea a cui hanno partecipato 11 centri Europei in Italia, Francia, Gran Bretagna, Finlandia, Olanda con lo scopo di redigere linee guida per la registrazione e l'analisi dei suoni respiratori. Il nostro gruppo, costituito dallo scrivente e da ricercatori della Università di Siena, ha partecipato alla stesura di alcuni capitoli tra cui le condizioni sperimentali di registrazione, l'acquisizione dei segnali ed altri che sono stati oggetto di pubblicazione su *European Respiratory Review*<sup>8</sup>.

Da oltre 25 si è costituita la International Lung Sound Association che ogni anno organizza Conference in tutto il mondo e nel 1991 anche in Italia.

#### Bibliografia

<sup>1</sup> F. Dalmay, M.T. Antonini, P. Marquet and R. Menier.: Acoustic properties of the normal chest. *Eur. Resp. J.*, 8: 1761-1769, 1995

<sup>2</sup> G. Charbonneau, J.L. Racineaux, M. Sudraud and E. Tuchais.: An accurate recording system and its use in breath sounds spectral analysis, *J. Appl. Physiol.*, 55: 1120-1127, 1983

<sup>3</sup> S.S. Kraman, Effects of lung volume and airflow on the frequency spectrum of vesicular lung sounds, *Respir.*

*Physiol.*, 66: 1-9, 1986

<sup>4</sup> Y. Ploysongsang, J.A. Pare and P.T. Macklem, Correlation of regional breath sound with regional ventilation in emphysema, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 126: 526-529, 1982

<sup>5</sup> G. Soufflet, G. Charbonneau, M. Polit, P. Attal, A. Denjean, P. Escourrou and C. Gualtier, Interaction between tracheal sound and flow rate: a comparison of some different flow evaluations from lung sounds, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 37: 384-391, 1990

<sup>6</sup> N. Gavriely and D. Cugell, *Breath sounds methodology*, Boca Raton, Florida, CRC Press Inc., 1995

<sup>7</sup> Gavriely, Y. Palti, G. Alroy and J. B. Grotberg, : Measurement and theory of wheezing breath sounds, *J. Appl. Physiol.*, 50: 307-314, 1981

<sup>8</sup> CORSA WP1 Recommended Standards for Lung Sound Recording and Analysis E.R.R. vol. n.10 review n.77 dicembre 2000

<sup>9</sup> Y. Takezawa et al.: Comparison of wheezes over trachea and on the chest wall, *Proc. 5th Inter. Conf. On Lung Sounds*, London, 1980

<sup>10</sup> G. R. Wodicka, K.M. Stevens, H.L. Golub, E.G. Cravalho, D.C. Shannon.: A model of acoustic transmission in the respiratory system, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 36: 925-934, 1989

<sup>11</sup> R.P. Baughman and R. Loudon.: Lung sound analysis for continuous evaluation of airflow obstruction in asthma, *Chest*, 88: 364-368, 1985

<sup>12</sup> H. Pasterkamp, W. Wiebicke and R. Fenton.: Subjective assessment vs computer analysis of wheezing in asthma, *Chest*, 91: 376-381, 1987

<sup>13</sup> J.B. Grotberg and N. Gavriely.: Flutter in collapsible tubes: a theoretical model of wheezes, *J. Appl. Physiol.*, 66: 2262-2273, 1989

<sup>14</sup> J.C. Yernault and C. Lenclud.: *Wheezing and asthma*. Progress in asthma and COPD, Amsterdam Elsevier Science Publishers, 61-69, 1989

<sup>15</sup> E.R. McFadden, R. Kiser and W.J. de Groot.: Acute bronchial asthma: relations between clinical and physiological manifestations, *N. Engl. J. Med.*, 288: 221-224, 1973

<sup>16</sup> C.S. Shim and M.H. Williams.: Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma, *Arch. Intern. Med.*, 143: 890-892, 1983

<sup>17</sup> I. Sanchez, A. Avital, I. Wong, A. Tal and H. Pasterkamp.: Acoustic vs. spirometric assessment of bronchial responsiveness to methacoline in children, *Pediatr. Pulmonol.*, 15: 28-35, 1993

<sup>18</sup> T.J.H. Clark and M.R. Hetzel.: Diurnal variation of asthma, *Br. J. Dis. Chest*, 71: 81-92, 1977

- <sup>19</sup> M. Turner-Warwick.: Epidemiology of nocturnal asthma, *Am. J. Med.*, 85 (suppl.1B): 6-8, 1988
- <sup>20</sup> N. Meslier, J.L. Racineux, C. Person, A. Badatcheff and T. Dairien.: Nocturnal wheezing and sleep in asthmatic patients, *Bull. Eur. Physiopathol.*, 23 (suppl.12) : 423s, 1987
- <sup>21</sup> M. Rossi, L. Vannuccini, Placing crackles on the flow-volume plane: a study of the relationship between the time position, the flow and the volume, *Technology and Health Care* 6 (1998), 91-97
- <sup>22</sup> F. Dalmasso, M.M. Guarene, R. Spagnolo, G. Benedetto and G. Righini: A computer system for timing and acoustical analysis of crackles: a study in cryptogenic fibrosing alveolitis, *Bull. Eur. Physiopatol. Respir*, 20 (1984), 139-144
- <sup>23</sup> J. Hoeyers and R.G. Loudon, Measuring crackles, *Chest* 98 (1990), 1240-1243
- <sup>24</sup> P. Piirila, A. Sovijarvi, T. Kaisla, H-M. Rajala and T. Katila, Crackles in fibrosing alveolitis, bronchiectasis, COPD and heart failure, *Chest* 99 (1990), 1076-1083
- <sup>25</sup> L. Vannuccini, M. Rossi and G. Pasquali, A new method to detect crackles in respiratory sounds, *Technology and Health Care* 6 (1998), 75-79

**TERAPIA DELLA BPCO  
STABILIZZATA SECONDO  
LE LINEE GUIDA "G.O.L.D."  
CONSIDERAZIONI E COMMENTI**

*Innocenti Stelvio  
Fondelli Clara  
Melchiori Pierpaola*

*U.O. Medicina Interna 1°  
Az. USL 8 – Zona Valdarno  
(Direttore F.F. Dottor Stelvio Innocenti)*

**Riassunto:** Gli autori riportano le linee guida G.O.L.D. sulla terapia della BPCO stabilizzata e fanno considerazioni e commenti sulle novità presenti.

**Parole chiave:** BPCO, Linee Guida G.O.L.D., terapia BPCO.

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rappresenta la quarta causa di morte nel mondo ed è una patologia che il Medico di Medicina Generale, l'Internista e il Pneumologo giornalmente vedono, ma che è ancora sottostimata e spesso non trattata in modo corretto. Per questi motivi un gruppo di esperti mondiali, sotto l'egida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di Ginevra e dell'Istituto Nazionale per le Malattie Polmonari, Cardiache e del Sangue di Bethesda (U.S.A.), hanno realizzato nell'aprile del 2001 un programma sanitario denominato "Global Initiative on Obstructive Lung Diseases (G.O.L.D.)" con lo scopo di divulgare le Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Trattamento delle BPCO.

Tutto il materiale riguardante le Linee Guida G.O.L.D. è a disposizione sul sito internet [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).

Molte sono le novità all'interno delle Linee Guida G.O.L.D., prima di tutto

l'edizione stessa di una Linea Guida che ha da essere di riferimento per tutti i Medici.

Altra novità è quindi la definizione di BPCO, che è così enunciata: la BPCO è un quadro nosologico caratterizzato dalla progressiva limitazione del flusso aereo che non è completamente reversibile. Tale riduzione del flusso è di solito progressiva ed associata ad una risposta infiammatoria polmonare in seguito all'inalazione di particelle o gas nocivi.

La BPCO, che nella precedente definizione era "parzialmente reversibile", ora è diventata "non completamente reversibile". Cioè uno stesso concetto espresso questa volta con più ottimismo; il bicchiere non è stato visto mezzo vuoto ("parzialmente"), ma mezzo pieno ("non completamente"). Non è poco!

Altra novità compare nel trattamento della BPCO in quanto per la prima volta vengono assegnati quattro livelli di evidenza denominati A – B – C – D.

Evidenza A = prove di documentata efficacia con un elevato numero di studi randomizzati e controllati.

Evidenza B = prove di documentata efficacia con scarso numero di studi su casistica limitata.

Evidenza C = studi non controllati, non randomizzati o osservazionali.

Evidenza D = si basa su un giudizio di un gruppo di esperti in base alla propria esperienza clinica o sulla conoscenza che non soddisfa i criteri elencati nelle precedenti categorie.

La BPCO viene classificata in quattro stadi: Stadio 0 = soggetto a rischio, Stadio I = lieve, Stadio II = moderato, Stadio III = severo.

La novità è la presenza dello Stadio 0

con prove di funzionalità respiratoria normali, ma con la sintomatologia tipica (tosse ed escreato).

Il trattamento della BPCO comprende quattro fasi.

1) Valutazione e monitoraggio della patologia. 2) Riduzione dei fattori di rischio. 3) Trattamento della BPCO stabilizzata. 4) Trattamento delle riacutizzazioni.

Noi ci occupiamo oggi della terza fase, cioè del trattamento della BPCO stabilizzata per le sue caratteristiche di novità.

Al primo posto con Evidenza A vi è la dissuasione dall'abitudine tabagica. È fondamentale la cessazione dal fumo! La cessazione del fumo è l'unica vera terapia della BPCO in quanto arresta la progressione della malattia.

Inoltre, sempre con Evidenza A, si è dimostrato che il trattamento farmacologico attuale della BPCO stabilizzata non modifica il peggioramento della funzionalità respiratoria caratteristica della malattia.

La terapia farmacologica è tuttavia importante nel migliorare i sintomi e/o ridurre le complicanze della malattia. I broncodilatatori sono i farmaci più efficaci (Evidenza A) e possono essere prescritti al bisogno oppure regolarmente per prevenire o migliorare i sintomi.

I principali farmaci broncodilatatori sono i beta 2 agonisti, gli anticolinergici, i teofillinici.

Può essere utile anche la loro somministrazione combinata (Evidenza A).

Il trattamento regolare con corticosteroidi per via inalatoria dovrebbe essere indicato in pazienti sintomatici che presentano un miglioramento valutato attraverso la spirometria, oppure in

pazienti con una VEMS < 50% e con ripetute riacutizzazioni che richiedono un trattamento con antibiotici e con corticosteroidi orali (Evidenza B).

È da evitare l'uso prolungato di corticosteroidi per via sistemica a causa di uno sfavorevole rapporto rischi/benefici (Evidenza A).

Tutti i pazienti affetti da BPCO traggono vantaggio da programmi di allenamento fisico in quanto migliorano la tolleranza allo sforzo, la dispnea e la fatica (Evidenza A).

L'ossigenoterapia a lungo termine (> 15 ore al giorno) nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica si è dimostrata efficace nell'aumentare la sopravvivenza (Evidenza A).

In conclusione molte sono le novità e le certezze (Evidenza A): molto più importante è che le Linee Guida G.O.L.D. sono state formulate e che quindi sono a disposizione di tutti i Medici. Ma soprattutto tali Linee Guida devono essere conosciute e quindi applicate.

La divulgazione di una parte delle Linee Guida G.O.L.D. è lo scopo di questo scritto.

*Per corrispondenza:  
Dottoressa Clara Fondelli  
U.O. Medicina Interna  
S. Giovanni Valdarno  
Tel. 055-9106522*

## ROTTURA DEL SETTO INTERVENTRICOLORE: PRESENTAZIONE DI DUE CASI CLINICI

*Falsini Giovanni, Angioli Paolo, Ducci Kenneth John, Perticucci Roberto, Baldassarre Silvia, Forzoni Mauro.*

*U.O. Malattie Cardiovascolari,  
Ospedale S. Donato USL8 Arezzo  
Via Pietro Nenni n°1 52100 AREZZO*

Descriviamo il caso di 2 pazienti giunti alla nostra osservazione, con presentazione clinica molto diversa ma accomunata dal medesimo quadro patologico, rappresentato dalla rottura del setto interventricolare post Infarto Miocardico Acuto.

L'utilizzo del monitoraggio emodinamico mediante cateterismo delle sezioni destre del cuore con catetere di Swan-Ganz ha contribuito all'inquadramento diagnostico ed al monitoraggio emodinamico, mentre la contropulsazione aortica trova in questo quadro una delle indicazioni più valide al suo utilizzo.

**Key words:** difetto interventricolare; infarto miocardico; Setto, rottura del.

La rottura di cuore (RC) rappresenta una drammatica complicanza dell'infarto miocardico acuto (IMA), la cui incidenza varia ampiamente in letteratura per l'eterogeneità delle casistiche pubblicate: è valutabile intorno al 15% in casistiche generali<sup>(1)</sup>, sale al 24% in casistiche autoptiche<sup>(2-4)</sup>.

La clinica della RC è molto variabile in rapporto alla sede anatomica; interessa prevalentemente la parete libera del ventricolo sinistro (>10%), segue il setto interventricolare (2-4 %) e infine i muscoli papillari (1%)<sup>(4)</sup>. La rottura del setto e dei muscoli papillari si manifesta generalmente in fase precoce dell'infarto, tra la 3° e la 5° giornata, la rottura della parete libera si manifesta tra la 3°

e 6° giornata e successivamente verso la quattordicesima<sup>(4)</sup>.

La mortalità riportata in letteratura è anch'essa variabile sulla base della clinica: in terapia medica è attorno al 90% mentre in terapia chirurgica è di circa il 26% nel postoperatorio, tra il 45 e il 51% a 5 anni e tra il 60 e il 70% a 10 anni<sup>(5-9)</sup>.

I fattori locali chiamati in causa sono: sottigliezza della parete apicale, l'intensità della necrosi che si verifica nella zona irrorata dall'estremità terminale dell'arteria, lo scarso circolo collaterale, l'effetto laminante della contrazione muscolare nei confronti dell'area necrotica inerte e rigida e l'invecchiamento del miocardio<sup>(10-11)</sup>.

Il ruolo della terapia trombolitica sulla RC è incerto<sup>(1,12-14)</sup>: mentre l'uso precoce dei trombolitici sembra ridurre l'incidenza di RC (potrebbe anche spiegare l'aumento di sopravvivenza globale per IMA ottenuto dall'introduzione di tale terapia), la trombolisi tardiva (>12 ore), invece, aumenterebbe il rischio di RC.

La rottura del setto interventricolare pur essendo meno comune in casistiche autoptiche della rottura della parete libera, ha probabilmente una maggiore rilevanza clinica, avendo maggiori probabilità di giungere al tavolo operatorio<sup>(5-6)</sup>.

La perforazione di solito è unica con lunghezza variabile da uno a diversi centimetri, con comunicazione diretta tra i 2 ventricoli o con decorso irregolare. La dimensione del difetto determina l'entità dello shunt sinistro-destro ed il grado di compromissione emodinamica che a sua volta condiziona le probabilità di sopravvivenza. La comparsa di

shock e la sopravvivenza dipendono criticamente dalla compromissione della funzione del ventricolo destro<sup>(15-17)</sup>.

Come per la rottura della parete libera del ventricolo, la rottura del setto consegue ad un IMA transmurale. Sulla base dei dati della letteratura la rottura del setto è più frequente in caso di IMA anteriore (66%)<sup>(4,7)</sup>, anche se Chauv A. et al. hanno riscontrato che il 73% dei casi di rottura del setto interventricolare era causato da IMA posteriore<sup>(14)</sup>. La rottura in caso di IMA anteriore tende ad essere apicale, mentre l'IMA inferiore si associa alla perforazione del setto basale e ad una prognosi peggiore<sup>(18-19)</sup>; generalmente tutti i pazienti hanno una malattia multivasale<sup>(16-17)</sup>.

### Primo Caso

Descriviamo il caso di una paziente di anni 69 giunta alla nostra osservazione per dispnea moderata:

all'anamnesi non presentava precedenti patologie cardiache, ma solo tubercolosi polmonare all'età di 34 anni curata senza esiti.

La sintomatologia era comparsa 2 giorni prima dell'arrivo al Pronto Soccorso, ed era rimasta invariata fino al momento della visita.

Obbiettivamente era presente un importante soffio sistolico mesocardico associato a fremito; erano presenti lievi rantoli alle basi polmonari ma non edemi declivi; PA 105/50mmHg.

All'ECG: ritmo sinusale a frequenza 85 bpm, piccola onda q (< 0.04 sec.) in DII e aVF, onda q in DIII, T negativa in DIII e aVF.

All'Rx: segni di edema interstiziale e redistribuzione del piccolo circolo, versamento basilare pleurico a destra.

Un ECO-Color-Doppler transtoracico evidenziava soluzione di continuo a livello del setto interventricolare medio-basale con shunt sinistro-destro, mentre non erano evidenti anomalie della cinetica segmentale ventricolare.

La paziente veniva ricoverata in UTIC. Gli esami ematochimici mostravano: CK-MB massa 5.4 m g/L (v.n. 0.5 – 5.0 m g/L), Troponina I 0.05 m g/L (v.n. 0.00 – 0.06 m g/L). I successivi controlli mostravano un incremento della Troponina I che ha raggiunto il picco di 4.2m g/L a 12 ore dal primo prelievo mentre la CK-MB massa era in diminuzione. Degli altri esami da segnalare un lieve iponatriemia (133 mEq/L) rimasta invariata ai successivi controlli. Veniva posizionato catetere vescicale e documentata oligo-anuria.

Il secondo giorno dal ricovero, dato il quadro clinico, si è provveduto a cateterismo delle sezioni cardiache destre con catetere di Swan Ganz; si è evidenziato così un importante salto ossimetrico tra atrio destro (SaO<sub>2</sub> = 63.7 %) e ventricolo destro (SaO<sub>2</sub> = 78.8 %) indicante uno shunt sinistro-destro rilevante (3.8 L/m; rapporto Qp/Qs = 1,9). Degli altri indici da segnalare: Pressione in atrio destro = 10mmHg; pressioni in arteria polmonare = 25/12 (media 17) mmHg; pressione capillare polmonare a catetere incuneato = 13mmHg; Indice cardiaco = 2.4 L/m/m<sup>2</sup>; resistenze sistemiche = 1640 dyne\*sec\*cm<sup>-5</sup>; resistenze polmonari totali = 350 dyne\*sec\*cm<sup>-5</sup> (UW = 1.7). I dati erano compatibili con la Classe III di Forrester.

La terapia parenterale somministrata era: Eparina ad infusione continua di

1000 U/ora e soluzione glucosio-potassio-insulina a 42 ml/ora (500 ml di soluzione perfusionale con glucosio al 20%; 10 mEq di potassio cloruro; 15 U.I. di insulina umana ad azione rapida).

Si è provveduto infine a contropulsazione con pallone intraortico (8 F. profile – sheetless – Datascope) introdotto per via arteria femorale sinistra sino a circa 2 cm sotto l'origine della succlavia sinistra in Fluoroscopia. Dopo ottimizzazione della risposta pressoria con sincronismo ECG, il sistema è stato impostato sul rapporto di contropulsazione 1:1. I parametri ottenuti erano i seguenti: pressione non assistita = 97/65 mmHg, media 83 mmHg; pressione assistita = 91/61 mmHg; pressione aumentata 115 mmHg.

L'ECG è rimasto sostanzialmente invariato.

Le condizioni della paziente sono rimaste emodinamicamente stabili con valori emodinamici invariati e diuresi riattivata. Previ accordi telefonici la paziente dopo 10 giorni è stata trasferita presso l'Ospedale di Siena. La contropulsazione è stata mantenuta. Dopo 18 giorni dal ricovero è stata eseguita coronarografia che ha evidenziato:

Coronaropatia monovascolare con stop prossimale della coronaria destra. Ventricolo sinistro di dimensioni normali con FE stimata del 50%. Segmento postero-basale acinetico e ampio shunt sinistro-destro.

Il giorno successivo la pz. è stata sottoposta ad intervento chirurgico con posizionamento di patch di dacron per via transatriale.

Il decorso post-operatorio è stato privo di complicanze sia per quanto attiene ai parametri emodinamici, che a quelli

ventilo-metabolici.

Al follow-up a trenta giorni la paziente si trova in classe I NYHA.

## Secondo Caso

Descriviamo il caso di una paziente di anni 79 giunta alla nostra osservazione per grave quadro di shock cardiogeno. All'anamnesi presentava cardiopatia ipertensiva, diabete mellito tipo 1 presente da tempo imprecisato in trattamento con insulina ed un evento ischemico cerebrale circa 15 mesi prima.

Circa 24 ore prima del ricovero ha presentato malessere generale e nausea con momentanea remissione e successiva riacerbazione. Giunta al Pronto Soccorso per sospetta gastroenterite, ha evidenziato all'EGC sopra livellamento del tratto ST in sede antero laterale (DI; aVL; V1-V6) di tipo lesivo. La paziente si presentava in stato soporoso ed obiettivamente erano presenti rantoli e crepitii alle basi polmonari e la pressione arteriosa non era misurabile, compatibilmente con quadro di shock cardiogeno. La paziente veniva pertanto ricoverata in UTIC.

All'ECG: aumento del sopra livellamento del tratto ST in sede antero laterale (DI; aVL; V1-V6)

All'Rx: non alterazioni pleuroparenchimali in fase acuta; ispessimento della trama interstiziale a carattere broncopatico; cuore aumentato a prevalenza ventricolare sinistra; piccolo circolo nei limiti.

Un ECO-Color-Doppler transtoracico evidenziava discinesia setto-apicale, acinesia del setto medio e parete latero-apicale ed un modesto versamento pericardico.

Gli esami ematochimici mostravano:

CK-MB massa 109 m g/L, Troponina-I 21 m g/L. I successivi controlli mostravano un incremento marcato della Troponina I che ha raggiunto il picco di 161 m g/L a 15 ore dal primo prelievo, la CK-MB massa era in crescita (206 m g/L). Inoltre vi era un aumento massivo di alcuni parametri ematochimici (LDH, GOT, GPT, Mioglobina, CK) compatibili con quadro di MOF (Multy Organ Failure). Veniva posizionato catetere vescicale e documentata anuria. Dato il quadro clinico si è provveduto a cateterismo delle sezioni cardiache destre con catetere di Swan Ganz e terapia con inotropi cardiaci (dopamina 5 m g/kg/min incrementato a 10 e dobutamina a 5 m g/kg/min) eparina ad infusione continua di 1000 U/ora e soluzione glucosio-potassio-insulina a 42 ml/ora (500 ml di soluzione perfusionale con glucosio al 20%; 10 mEq di potassio cloruro; 15 U.I. di insulina umana ad azione rapida); si è evidenziata un'importante differenza tra la saturazione di Ossigeno (SaO<sub>2</sub>) del sangue prelevato in atrio destro (SaO<sub>2</sub> = 64 %) e quello prelevato in arteria polmonare (SaO<sub>2</sub> = 85 %) compatibile con shunt sinistro-destro rilevante (6.1 L/m; rapporto Q<sub>p</sub>/Q<sub>s</sub> = 2.6).

Degli altri indici da segnalare: pressione in atrio destro = 16 mmHg; pressioni in arteria polmonare = 45/22 (media 30) mmHg; pressione capillare polmonare a catetere incuneato = 21 mmHg; Indice cardiaco = 2.2 L/m/m<sup>2</sup>; resistenze sistemiche = 424 dyne\*sec\*cm<sup>-5</sup>; resistenze polmonari totali = 615 dyne\*sec\*cm<sup>-5</sup> (UW = 2.3). I dati erano compatibili con uno stato di shock cardiogeno (Classe IV di Forrester).

Visto il quadro si è provveduto a contropulsazione con pallone intraortico (8 F. profile – sheetless – Datascope) introdotto sotto controllo fluoroscopico. Si è provveduto a contropulsare la paziente ad un rapporto 1:1 ottenendo i seguenti parametri: pressione non assistita = 59/52 mmHg, media 58 mmHg; pressione assistita = 74/51 mmHg; pressione aumentata 89 mmHg.

L'ECG è rimasto sostanzialmente invariato.

Le condizioni della paziente sono rimaste emodinamicamente stabili con valori emodinamici invariati e anuria persistente per circa 15 ore fino alla comparsa improvvisa di bradicardia seguita subito da asistolia ed exitus.

Il riscontro autoptico ha evidenziato la presenza macroscopica di un infarto miocardico esteso, di circa 2 giorni, coinvolgente la base del muscolo papillare posteriore e un grosso difetto interventricolare in prossimità dell'apice (dimensioni di 2 cm sul versante del ventricolo sinistro e 8 mm sul versante del ventricolo destro).

**Conclusioni e discussione:** i casi presentati sono emblematici dello spettro di presentazione della rottura del setto IV post-IMA che vanno dalla asintomaticità al quadro di shock all'esordio.

Nel caso n.1 la diagnosi di rottura del setto IV post-IMA era difficile poiché non erano chiari i segni del recente infarto. La diagnosi è stata fatta con l'auscultazione cardiaca e successivamente confermata dall'ECO-Color-Doppler.

Il cateterismo cardiaco delle sezioni destre è servito per quantificare l'entità dello shunt e per guidare la terapia con contropulsazione e farmaci inotropi.

Nel caso n.2 la diagnosi di rottura del setto IV è stata fatta solo grazie al cateterismo destro mentre l'Ecocardiogramma e l'esame obiettivo erano stati completamente negativi.

La contropulsazione con pallone intraortico è stata utile solo nel primo caso dove si è potuto ottenere la stabilizzazione della paziente che è stata avviata alla correzione chirurgica del difetto, mentre nel secondo caso il ritardo diagnostico e le condizioni cliniche della paziente con compromissione emodinamica irreversibile, hanno vanificato ogni terapia.

Pertanto nell'infarto miocardico acuto vanno sempre cercati i segni di eventuali complicazioni meccaniche, che possono essere difficilmente identificabili e che necessitano di un approccio terapeutico di tipo interventistico, dove il monitoraggio delle sezioni destre e la contropulsazione sono elementi fondamentali che vanno attuati più precocemente possibile per ottenere la stabilizzazione clinica del paziente in attesa della correzione chirurgica.

#### Bibliografia

- <sup>1</sup> Shapira I, Isakov A, Burke M, Almong C H. Cardiac Rupture in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 1991;99:892.
- <sup>2</sup> Pohjola-Sintonen S, Muller J E, Stone P H et al. Ventricular septal and free wall rupture complicating acute myocardial infarction: experience in the Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size. *Am Heart J* 1989;117:809.
- <sup>3</sup> Reddy S G, Roberts WC: Frequency of rupture of the left ventricular free wall or ventricular septum among necropsy cases in fatal acute myocardial infarction since introduction of coronary care units. *Am J Cardiol* 1989;63:906.
- <sup>4</sup> Labovitz A J et al.. Mechanical complications of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Rev Per* 1984; 5:948.
- <sup>5</sup> Oliva P.B., Hammill S.C., Edwards E.D. Cardiac Rupture, a Clinically Predictable Complication of Acute Myocardial Infarction: Report of 70 Cases with Clinicopathologic Correlations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22:720-6.
- <sup>6</sup> Pasternak R C, Braunwald E, Sobel B E. Acute myocardial infarction; Hemodynamic disturbances in Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia, PA:WB. Saunders, 1992:1256-1261.
- <sup>7</sup> Bouchart F, Bessou J P, Redonnet M, Tabley A, Haas-Hubscher C, Soyer R. Surgical treatment of acute post infarction ventricular septal ruptures. Early and late outcome. *J Card Surg* 1998;13(2):104-12.
- <sup>8</sup> Pretre R, Ye Q, Grunenfelder J, Lhacat M, Vogt P R Turina M I . Operative results of "repair" of ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999 1;84(7):785-8.
- <sup>9</sup> Dalrymple-Hay M J, Monro J L, Livesey S A, Lamb R K. Post infarction ventricular septal rupture: the Wessex experience. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998;10(2):111-6.
- <sup>10</sup> Edmondson H A, Hoxie H J. Hypertension and cardiac rupture: clinical and pathological study of 72 cases, in 13 of which rupture of the interventricular septum occurred. *Am. Heart J.* 1942;24:719.
- <sup>11</sup> London R E, London S B Rupture of the heart. A critical analysis of 47 consecutive autopsy cases. *Circulation* 1965;31:202.
- <sup>12</sup> Honan M B, Harrel F E, Reimer K A, et al. Cardiac rupture, mortality and the timing of thrombolytic therapy: a meta-analysis. *J.Am. Coll. Cardiol.* 1990;16:359.
- <sup>13</sup> Gert S, Krangel A, Kalan J M . Comparison of coronary and myocardial morphologic findings in patients with and without thrombolytic therapy during fatal first acute myocardial infarction. *J.Am.Coll. Cardiol.* 1990;66:904.
- <sup>14</sup> Chaux A, Blanche C, Matloff J M, DeRobertis M A, Miyamoto A . Postinfarction ventricular septal defect. *Semin. Torac. Cardiovasc. Surg.* 1998;10(2):93-9.
- <sup>15</sup> Radford M J, Johnson R A, Daggett W M et al. : Ventricular septal rupture: A review of clinical and physiologic features and analysis of survival. *Circulation* 1981;64:545.
- <sup>16</sup> Muehrcke D D, Daggett W M Jr, Buckley M J, Akins C W, Hilgenberg A D, Austen W G. Postinfarct ventricular septal defect repair: effect of coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992; 54(5):876-82.

<sup>17</sup> Moore C A, Nygaard T W, Kaiser DL, et al.: Postinfarction ventricular septal rupture: the importance of location of infarction and right ventricular function in determining survival. *Circulation* 1986;74:45.

<sup>18</sup> Cummings RG, Reimer K A , Califf R et al.: Quantitative analysis of right and left ventricular infarction in the presence of postinfarction ventricular septal defect. *Circulation* 1988;77:33.

<sup>19</sup> Miller D C, Stinton E B. Surgical management of acute mechanical defects secondary to myocardial infarction. *Am.J.Surg.*1981;141:677.

*Per comunicazioni:*

*DUCCI Kenneth John*

*Loc. Cenina 185 - 52010 Capolona (AR)*

*Tel: 0575-489694*

*e-mail: enzduc@etr.it*

## NOVITÀ IN TEMA DI SINDROMI CORONARICHE ACUTE. RICADUTE PRATICHE.

Falsini Giovanni  
Angioli Paolo  
Ducci Kenneth

U.O. Malattie Cardiovascolari  
Ospedale S. Donato Via P. Nenni Arezzo

### Introduzione:

Uno dei capitoli della cardiologia che negli ultimi anni ha conosciuto maggiori novità è quello delle Sindromi Coronariche Acute (SCA)<sup>(1,7)</sup>: si sono avute infatti acquisizioni sulla fisiopatologia della placca aterosclerotica coronarica instabile<sup>(4,5)</sup>, sulla scoperta dei recettori piastrinici glicoproteici GP IIb/IIIa e la conseguente realizzazione di farmaci inibitori specifici<sup>(2,3)</sup>, nonché sulla disponibilità di nuovi markers di laboratorio con elevata miocardiospecificità<sup>(3,8)</sup>. Lo spettro delle SCA comprende vari quadri che riconoscono le stesse

basi fisiopatologiche (trombosi coronaria su lesione aterosclerotica complicata) ma differiscono nel grado di occlusione, nella composizione del trombo, nella estensione del territorio dipendente e nella presenza di circoli collaterali<sup>(4,6)</sup>.

### Nuova classificazione delle SCA<sup>(4)</sup>:

Le nuove acquisizioni hanno cambiato la stessa classificazione delle SCA. Gli elementi diagnostici delle SCA sono sempre quelli classici dell'Organizzazione mondiale della Sanità e cioè:

1) il dolore stenocardico tipico, 2) le modificazioni specifiche dell'ECG e infine 3) il movimento enzimatico miocardiospecifico.

L'ECG rappresenta il punto centrale diagnostico delle SCA, passando però dalla vecchia classificazione basata sul tratto QRS (fase di depolarizzazione ventricolare), a quella nuova che considera la fase di ripolarizzazione ventrico-

	ST sopraslivellato				ST non sopraslivellato			BB o ST non valutabile
	IMA Q	IMA non Q	IMA abortito	AI	AI Con Trop positiva	IMAnon Q a decorso sfavorevole	IMA non Q Post-procedurale	
Dolore	+ prolungato (>30 m)	+	+	+ intermitt.	+ intermitt. (<30m)	+ prolungato (>30 m)	-	+ prolungato (>30 m)
Movimento Enzimatico	+++	++	assente	assente	assente	+++	+	+++
Troponina	+	+	+	-	+	+	+	
Alteraz. ST all'ingresso	+++	+++	+++	+	+	++	-	-
Q alla dimissione	+	-	-		-	-	-	-
Fisiopatol.	TO	TO	TO	TSO	TSO	TSO	EM	TO
Trombolisi	R	R	R	NR	NR	NR	NR	R
GP IIb/IIIa	?	?	?	R	R	R	R	?
Prognosi sfavorevole	++	+	+	+	++	+++	-	+++

R = Responders; NR = non responder; TO = trombosi occlusiva; TSO = trombosi non occlusiva; EM = microembolizzazione

Tab.I: Nuova Classificazione delle SCA

lare (ST): il che equivale a dire che da una classificazione basata sulle conseguenze (IMA Q – IMA non Q) si è arrivati ad una di tipo fisiopatologico (lesione transmurale – ischemia subendocardica) che solo successivamente considera le conseguenze (IMA Q, IMA non-Q). (Tab.1)

Genericamente si può dire che fino a 2-3 anni fa per i pazienti con ST non sopralivellato, non esistevano grosse possibilità terapeutiche e spesso venivano ricoverati non in UTIC, ma in Reparti di Medicina Generale o Geriatria, oggi invece con l'avvento dei nuovi farmaci anti GP IIb/IIIa e della terapia interventistica, le possibilità terapeutiche sono nettamente migliorate. Attualmente si sta osservando anche in Italia, come in passato nei paesi dell'America settentrionale, una tendenza all'inversione del rapporto tra i ricoveri per SCA senza ST sopralivellato, sempre più numerosi rispetto alle SCA con ST sopralivellato <sup>(6)</sup>.

### **Nuovi markers di danno miocardico:**

I vecchi markers di danno miocardico (Creatin Chinasi, Lattico deidrogenasi, SGOT, SGPT, mioglobina) sono degli indicatori poco specifici, poiché aumentano in numerose patologie al di fuori delle SCA: oggi sono disponibili dei markers strutturali di danno miocardico dotati di elevatissima specificità<sup>(3,8)</sup>, quali la CK-MB, frazione miocardica della CK, dosabile come massa e non come attività, le Troponine I e T. Quest'ultime sono dei costituenti strutturali della fibra muscolare, intervenendo nel processo di contrazione come proteine regolatrici: il sottotipo dosato dai comuni kit diagnostici, espresso

esclusivamente nella cellula miocardica presenta quindi una specificità del 100%. Le ultime linee guida internazionali (dell'AHA/ACC sulle SCA) autorizzano la diagnosi di IMA sulla base dell'aumento della CK-MB massa e della Troponina oltre il 99° percentile dei limiti di normalità del laboratorio, ovviamente nel contesto clinico di ischemia cardiaca <sup>(3)</sup>. Le stesse linee guida scoraggiano l'impiego diagnostico dei vecchi markers: esistono tuttavia dei problemi legati all'uso delle Troponine, dovuti ad un notevole aumento delle diagnosi di IMA e di SCA non ST sopralivellato con prevedibili ripercussioni sulla politica sanitaria. Un altro grosso problema di tipo pratico è senza dubbio rappresentato dai numerosi casi di valori alterati di Troponina al di fuori di un contesto clinico di ischemia acuta con grave problema di gestione a livello di triage in Pronto Soccorso. E' noto infatti l'aumento di Troponina in numerose situazioni caratterizzate da sofferenza cardiaca come ad esempio l'edema polmonare, l'embolia polmonare, le miocarditi, le pericarditi così come l'insufficienza renale acuta, dove però potrebbe essere comunque associata patologia cardiaca subclinica. Quando non è possibile pertanto identificare una noxa patogena cardiaca, la soluzione diagnostica è rappresentata dalla curva enzimatica nel tempo, con innalzamento in fase acuta e successiva normalizzazione compatibile con le cinetiche note. Nell'ambito delle SCA non ST sopralivellato la Troponina è un indice diagnostico (per differenziare l'angina instabile rispetto all'IMA non Q) e anche prognostico, essendo dimostrata una peggiore prognosi (Rischio

Relativo di circa 5) nei pazienti con Troponina elevata<sup>(8)</sup>. Secondo alcuni autori la troponina sarebbe un indice indiretto della presenza di trombo intracoronarico subocclusivo responsabile di microembolizzazione distale e danno miocardico focale: è sufficiente infatti la lesione di 1 gr. di massa miocardica per dare un aumento significativo della Troponina. Esistono minime differenze tra Troponina T ed I per cui i due markers sono sovrapponibili in senso diagnostico e prognostico: per la Troponina-I, usata dal laboratorio centralizzato dell'Ospedale S. Donato di Arezzo, i limiti di normalità sono inferiori a 0.06 m g/L (su un campione di 200 pazienti non cardiopatici afferiti al Pronto Soccorso =  $0.01 \pm 0.008$  m g/L).

### **Nuovi farmaci antiaggreganti piastrinici**

Il recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa ha un ruolo essenziale nel processo della coagulazione essendo il ligando specifico delle catene di fibrinogeno: i recettori IIb/IIIa sono strutture della parete piastrinica non funzionanti nelle piastrine circolanti non attivate perché non esposti, mentre vengono estroflessi al momento della loro attivazione. Le piastrine attivate interagiscono pertanto con la parete vasale, mediante il fattore di VonWillebrand, e con le molecole di fibrinogeno con formazione dell'aggregato piastrinico, fase iniziale di formazione del trombo coronarico. Il recettore IIb/IIIa rappresenta anche la via finale comune di numerosi farmaci antiaggreganti piastrinici (es. inibitori della ciclossigenasi come l'aspirina, inibitori dei recettori dell'ADP,

come ticlopidina e clopidogrel). La porpora trombocitopenica di Glanzman, patologia ematologica, è caratterizzata dalla mancanza congenita di recettori IIb/IIIa piastrinici.

Farmaci inibitori specifici del recettore IIb/IIIa sono da poco disponibili: ci sono attualmente in commercio tre farmaci che hanno diverse differenze di farmacocinetica e farmacodinamica e differenti indicazioni cliniche. I limiti di questi farmaci sono rappresentati dalla via di infusione endovenosa, dall'alto costo, sovrapponibile a quello dei farmaci trombolitici e dalle complicazioni emorragiche (rispetto ai trombolitici è minore l'emorragia cerebrale, che manca anche nella malattia di Glanzman).

Il primo farmaco disponibile è stato l'abciximab<sup>(10,11)</sup>, un frammento anticorpale di alto peso molecolare (48000 D), impiegato fino dal 1995 nella stabilizzazione delle lesioni coronariche dopo angioplastica percutanea (PTCA) ma senza documentata efficacia al di fuori della terapia interventistica, nell'ambito delle SCA non ST sopralivellato. Gli altri due farmaci, l'eptifibatide (peptide) e il tirofiban (non-peptide), sono piccole molecole (800 D l'eptifibatide, 400 D il tirofiban), più specifiche per il recettore IIb/IIIa, impiegabili nell'ambito delle SCA anche in Ospedali periferici non dotati di Emodinamica. Le caratteristiche cliniche di alto rischio dei pazienti con SCA senza ST sopralivellato sono note e rappresentano una indicazione alla terapia con anti GPIIb/IIIa<sup>(3)</sup>. Il messaggio dei recenti trials multicentrici<sup>(10-16)</sup> internazionali che hanno arruolato complessivamente molte migliaia di pazienti al trattamento con anti GP

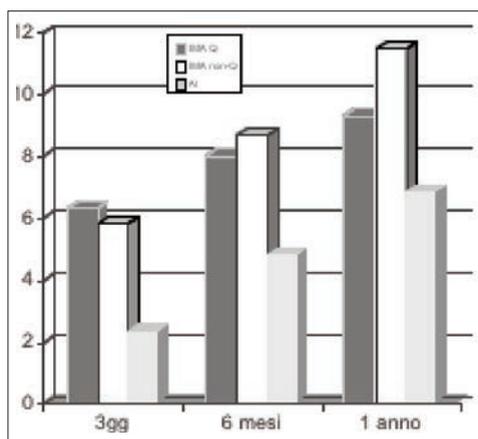


Fig. 1: prognosi delle SCA non ST sopralivellato

IIb/IIIa è molto chiaro: c'è un vantaggio per tali farmaci nel trattamento di pazienti sottoposti a PTCA e nelle SCA non ST sopralivellato soprattutto in un contesto di tipo interventistico<sup>(16,17)</sup>, con esecuzione di coronarografia in tempi brevi e successiva rivascolarizzazione miocardica percutanea o chirurgica.

Sulla base dei risultati incoraggianti sulle SCA senza ST sopralivellato sono partiti successivamente, e ancora non completati, gli studi sull'impiego dei IIb/IIIa nell'IMA in associazione a trombolitici a dosi generalmente dimezzate e a basse dosi di eparina. I risultati preliminari di questi studi sembrano soddisfacenti ed è prevedibile un prossimo aggiornamento della terapia dell'IMA con strategie personalizzate associando alla terapia medica anche la terapia interventistica, soprattutto nei casi a maggior rischio e che non mostrano segni clinici di riperfusione della coronaria con la sola terapia medica. Un concetto nuovo è quello della PTCA facilitata dell'IMA che prevede la terapia, anche in periferia, con anti GPIIb/IIIa + 1/2 dose di un trombolitico + basse dosi di eparina, che consentireb-

be di allargare la finestra temporale di utilità della PTCA, stabilizzando la placca.

### Terapia interventistica:

Nell'ambito delle SCA non ST sopralivellato, gli anti GP IIb/IIIa, che possono contribuire a stabilizzare il quadro clinico, non modificano però il substrato anatomopatologico sottostante che invece può essere modificato dalla terapia interventistica. Le conseguenze pratiche sono importanti, perché tutti i pazienti che sono ad alto rischio (Fig 1) e che ricevono terapia con anti GP IIb/IIIa dovrebbero essere successivamente avviati allo studio coronarografico e poi, sulla base dell'anatomia coronarica riscontrata, essere sottoposti a terapia interventistica o a rivascolarizzazione miocardica chirurgica<sup>(9)</sup>. Gli Stent, impiegati in maniera estensiva da circa 5 anni, rappresentano un grosso vantaggio nel trattamento delle SCA non ST sopralivellato<sup>(10)</sup>. Le notevoli evoluzioni tecnologiche hanno reso possibile il trattamento di lesioni difficili che prima venivano trattate chirurgicamente ed inoltre l'impiego degli Stent consente di trattare la maggior parte di complicazioni, riducendo a pochissimi casi gli interventi cardiocirurgici riparativi in urgenza/emergenza.

Ciò ha reso possibile il trattamento interventistico anche in Ospedali periferici dotati di Emodinamica ma senza Cardiocirurgia in loco, utilizzando un back-up cardiocirurgico a distanza (con una distanza da una Cardiocirurgia < 1 ora). Un problema grave è attualmente rappresentato dalla restenosi intrastent che si può verificare nel 25 % dei casi: uno spiraglio sembra

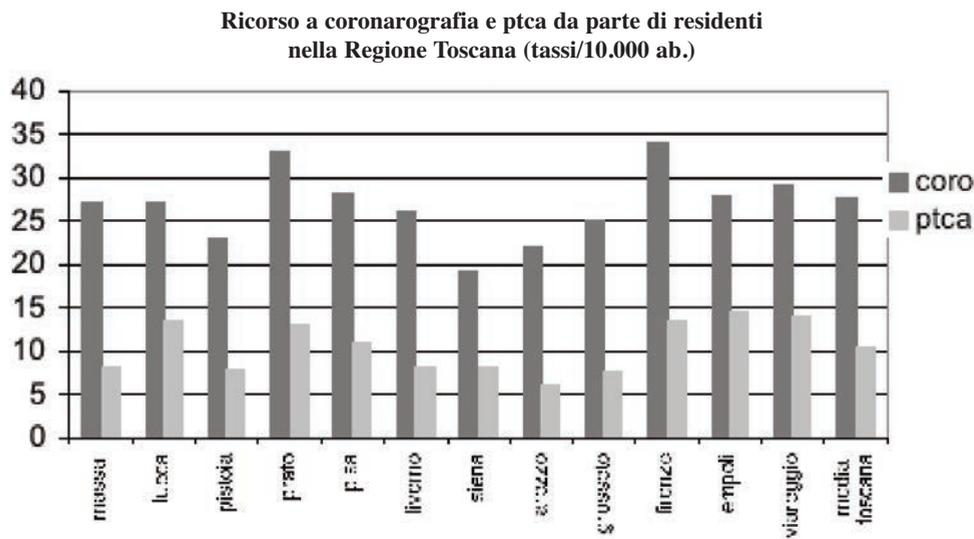


Fig. 2: Ricorso a coronarografia e ptca da parte di residenti nella Regione

comunque rappresentato dalla recente sperimentazione di Stent medicati con farmaci immunosoppressori (es. rapamicina), i cui risultati preliminari sono sorprendenti, senza praticamente nessuna restenosi<sup>(18)</sup>. Se tale dato sarà confermato, l'introduzione di questi dispositivi cambierà radicalmente il campo dell'interventistica con un notevole incremento delle indicazioni e un progressivo minor ricorso alla cardiochirurgia.

Per quanto riguarda infine il trattamento dell'IMA, è oramai documentato in termini di sopravvivenza il vantaggio della PTCA (detta primaria o diretta) rispetto alla trombolisi<sup>(19)</sup>: quest'ultima mantiene comunque la sua validità nei casi non complicati soprattutto se praticata in tempi brevissimi (entro 1 ora dall'esordio), essendo l'efficacia tempo-dipendente; la PTCA invece, è relativamente tempo-indipendente, ed è di prima scelta nei pazienti con controindicazioni alla trombolisi, con IMA esteso, con deficit contrattile o shock cardiogeno e

nei pazienti sopra 75 anni. L'uso di stent e di anti GP IIb/IIIa permette una maggiore stabilizzazione delle lesioni coronariche e di minore incidenza di recidive ischemiche e di ulteriori interventi anche se non sono dimostrati vantaggi rispetto alla sola PTCA relativamente all'end point sopravvivenza. IL vantaggio della PTCA primaria potrebbe giustificare programmi dedicati alla terapia ripercussiva dell'IMA, come avviene in molte città della Toscana (nell'area fiorentina ad esempio la PTCA primaria è la terapia di scelta di tutti gli IMA) e dell'Italia settentrionale. Sembra comunque che l'efficacia sia legata oltre che all'organizzazione locale, all'esperienza degli operatori e dai volumi di attività del centro, considerando un numero minimo di PTCA primarie di 36/anno in un centro che esegue più di 200 PTCA/anno totali. Recenti dati ancora non pubblicati<sup>(24)</sup> indicano invece vantaggi anche nei casi a più basso volume (< 3.6 PTCA primarie/mese)

essendo lo Stent (per la riperfusione epicardica che garantisce) e la terapia con anti GP IIb/IIIa (per la protezione del microcircolo) garantiscono una maggiore uniformità dei risultati.

C'è quindi attualmente una forte discussione a livello di ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) sulla necessità di apertura di nuovi Laboratori di Emodinamica (secondo alcuni, uno per ogni Ospedale dotato di UTIC) grazie soprattutto all'attuale disponibilità di sistemi angiografici a costo contenuto, oppure di potenziamento dei laboratori già esistenti con ottimizzazione dei collegamenti logistici tra Ospedali. Ci sono argomentazioni valide a sostegno delle due ipotesi<sup>(19-23)</sup>.

La situazione della regione Toscana è emblematica considerando l'esistenza di laboratori a basso volume di attività e senza Cardiochirurgia in sede. Il ricorso a coronarografia e PTCA nelle varie USL della Regione Toscana mostra notevoli disparità legate proprio alla facilità o meno di accesso a tali metodiche<sup>(24)</sup> (Fig. 2).

L'ottimizzazione della rete ospedaliera, come strutture (con l'apertura di nuove Emodinamiche là dove mancano e di potenziamento di quelle esistenti) e come funzione (percorsi ottimizzati e personalizzati) dovrebbe rispondere almeno in parte alle esigenze della Evidence Based Cardiology nel campo delle SCA.

#### Bibliografia

<sup>1</sup> Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.

<sup>2</sup> Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83:361-366

<sup>3</sup> ACC/AHA practice guidelines for patients with unstable angina and non-ST segment elevation infarction. *JACC* vol.36, No.3, 2000: 970-1062

<sup>4</sup> Boccanelli A, Greco C, Zampi E. Infarto Miocardico Acuto. Nuovi Paradigmi nelle Sindromi Coronariche Acute. Seminario Interattivo. Roma 7-8 luglio 2000. (Ed. Pfizer)

<sup>5</sup> Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L et al. Persistent activation of coagulation mechanisms in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-68.T

<sup>6</sup> Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97\_1195-206

<sup>7</sup> Granbow DW, Topol EJ. Effect of maximal medical therapy on refractoriness of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70: 577-581.

<sup>8</sup> Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-151.

<sup>9</sup> Sharma GV, Deupree RH, Khuri SF et al. Coronary artery bypass surgery improves survival in high risk unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study with an 8- year follow-up. Veterans Administration Unstable Angina Cooperative Study Group. *Circulation* 1991; 84: 260- 267.

<sup>10</sup> EPISTENT Investigators. Randomized controlled trial to assess safety of coronary stent with use of abciximab. *Lancet* 1998; 352: 85-90

<sup>11</sup> The CAPTURE Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Circulation* 1996; 93:637

<sup>12</sup> The RESTORE Investigators. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-1453

<sup>13</sup> The PURSUIT Investigators. Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial. *Circulation* 1996; 94:2083-9.

<sup>14</sup> PRISM study Investigators. Platelet receptor inhibition in Ischemic Syndrome Management. A comparison of aspirin plus tirofiban plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med*. 1998; 338:1498-1505

<sup>15</sup> The PRISM-PLUS Investigators. Platelet receptor inhibition in Ischemic Syndrome Management in patients limited by unstable signs and symptoms. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338:1488-1497

- <sup>16</sup> Galli M. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Ital Heart J*. 2000 Nov;1(11 Suppl):1488-90. Italian
- <sup>17</sup> TACTICS-TIMI 18 Investigators. Risultati preliminari 73rd Scientific Session American Heart Association, 10-15 novembre 2000- New Orleans
- <sup>18</sup> RAVEL Investigators. Risultati preliminari a 14 mesi. Comunicazione al XXII Congresso della Società Italiana di Cardiologia Invasiva. Cernobbio (CO) 24-28 ottobre 2001.
- <sup>19</sup> Bolognese L. Atti congresso "Cardiologia 2001"
- <sup>20</sup> Marzocchi A. Fabbisogno e VRQ: l'introduzione dei sistemi portatili di nuova generazione può modificare i parametri di riferimento? *Ital Heart J Suppl Vol 2 Gennaio 2001*
- <sup>21</sup> Antoniucci D. L'angioplastica primaria può essere motivo di moltiplicazione dei laboratori di emodinamica? *Ital Heart J Suppl Vol 2 Gennaio 2001*
- <sup>22</sup> Vergara A. L'Emodinamica con I sistemi portatili di nuova generazione: rapporti costi-benefici. *Ital Heart J Suppl Vol 2 Gennaio 2001*
- <sup>23</sup> Di Pede F, Raviele A. Un nuovo modello organizzativo per la diagnostica cardiologia emodinamica e cardiologia interventistica. *Ital Heart J Suppl Vol 2 Gennaio 2001*
- <sup>24</sup> MISTRAL investigators preliminary report. Steffenino. Atti XXII Congresso Nazionale GISE. Cernobbio (CO) 24-27 ottobre 2001
- <sup>25</sup> Dati di Attività 1999, analisi preliminare della Agenzia regionale di Sanità – Osservatorio per la Qualità (in pubblicazione)

*Per la corrispondenza:*

*Dott. Angioli Paolo Via Giotto, 176/8*

*Tel. 0575/356332*

*E-mail: Angiolipaolo@hotmail.com*

**IRSUTISMO, NON SOLTANTO UN  
PROBLEMA ESTETICO:  
STUDIO DI 3 DONNE CON IPERAN-  
DROGENISMO DI DIVERSA ORIGINE**

*Rossella Nassi, Angela Gragnoli,  
Silvia Negri\*, Calogera La Magra\*\**  
*Endocrinologia Arezzo*

*\* Medicina Interna Arezzo*

*\*\*Anatomia Patologica Arezzo*

**Riassunto**

L'iperandrogenismo femminile espresso da modifiche dell'apparato pilifero e, nei casi più gravi, da segni di virilismo, può avere cause molteplici. Raramente si tratta di neoplasie ovariche o surrenaliche, che devono essere prontamente diagnosticate, anche per la possibile natura maligna. Gli autori, partendo dalla descrizione di tre casi clinici, sottolineano l'importanza dell'accurata valutazione anamnestico-obiettiva di ogni singola paziente, non limitandosi ad un approccio puramente "estetico", ma individuando i casi che devono essere sottoposti ad approfondimento diagnostico con esami di laboratorio e strumentali.

**Key words:** hirsutism, virilism, ovarian tumours, adrenal tumours

**Introduzione**

L'iperandrogenismo femminile può manifestarsi con ipertricosi-irsutismo e con virilismo.

Per irsutismo si intende l'eccesso di peli in zone cutanee che nella donna sono abitualmente glabre come viso, torace, regione mammaria, linea alba dell'addome ecc. Il termine ipertricosi indica invece la presenza di peli in eccesso nelle zone cutanee femminili dove essi sono abitualmente presenti.

E' bene precisare che i peli sono distinti in:

- peli non sessuali, come i capelli, le ciglia, le sopracciglia, il cui trofismo è probabilmente controllato da ormoni tiroidei e glicocorticoidi

- peli sessuali, propri del maschio (barba, baffi, peli dell'addome)

- peli ambosessuali (ascella, avambraccio, gamba) che sono sotto il controllo degli androgeni gonadici e surrenalici.

Il diverso sviluppo pilifero nei due sessi è quindi funzione del diverso grado di androgenizzazione<sup>1</sup>.

La valutazione del grado di irsutismo può essere effettuata con vari metodi: il metodo proposto da Ferriman e Gallway è quello più seguito (fig.1)

Per virilismo intendiamo un insieme di segni clinici caratterizzati da irsutismo, recessione bitemporale della linea di inserzione dei capelli, ipertrofia clitoridea, alterazione della voce - che assume tonalità grave, incremento delle masse muscolari, soprattutto nelle zone del tronco, irregolarità dei cicli mestruali fino all'amenorrea.

L'irsutismo raramente si associa a malattie gravi; nella grande maggioranza dei casi rappresenta l'espressione di disordini funzionali di differente tipo. Inoltre l'influenza di fattori genetici e razziali determina una grande varietà in termini di distribuzione dei peli.

Il virilismo invece di solito è dovuto a malattie organiche gravi, come alcune sindromi adrenogenitali congenite e tumori androgeno secernenti.

Quest'ultimi possono essere di origine surrenalica o ovarica, benigni o maligni<sup>(2)</sup>.

Nella pratica clinica è raro riscontrare un vero e proprio virilismo, che d'altronde suggerisce subito patologia organica grave, mentre abbastanza frequentemente incontriamo donne affette da

REGIONI	Punti	SUPERFICIE INTERESSATA
Labbro Sup.	1	Scarsa peluria dei margini
	2	Piccoli baffetti marginali
	3	Baffi completi, ma radi
	4	Baffi pieni
Mento	1	Peli radi (<.5)
	2	Peli radi ma più abbondanti
	3	Copertura quasi completa
	4	Copertura completa
Torace	1	Peli areolari
	2	Peli areolari e del solco intermammario
	3	Baffi completi, ma radi
	4	Baffi pieni
Regione Scapolare	1	Pochi peli sparsi (<5)
	2	Molti peli sparsi (>5)
	3	Copertura dei peli per3/4
	4	Copertura completa
Zona sacrale	1	Ciuffo sacrale dei peli
	2	Larga banda mediale dei peli
	3	Copertura dei peli per3/4
	4	Copertura completa
Epigastrio	1	Pochi peli sulla linea mediale
	2	Larga banda mediale di peli
	3	Copertura quasi totale
	4	Copertura completa
Pube	1	Pochi peli sulla linea mediale
	2	Leggera banda mediale dei peli
	3	Larga banda mediale di peli
	4	Crescita a V invertita
Braccio	1	Poca crescita (1/4 del braccio)
	2	Copertura per più della metà
	3	Copertura leggera
	4	Copertura totale
Braccio	1	Poca crescita (1/4 del braccio)
	2	Copertura per più della metà
	3	Copertura leggera
	4	Copertura totale
Gamba	1	Aumento della peluria
	2	Incompleta crescita sulla coscia
	3	Totale ma lieve crescita
	4	Completa e folta crescita <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Punteggio di Ferriman e Gallway per la classificazione dell'irsutismi. La paziente è ritenuta normale se la somma dei punteggi delle varie zone corporee risulta inferiore a 7.

Fig. 1

irsutismo; compito dello specialista sarà quello di discriminare i casi potenzialmente associati a patologia grave da quelli di natura funzionale, cosa non

sempre agevole, come emerge da alcuni casi clinici da noi osservati.

### I° Caso Clinico

Una donna di 60 anni, in menopausa da dieci, da diversi mesi presenta irsutismo ingravescente (punteggio s. Ferriman e Gallway 19), caduta dei capelli (con le caratteristiche di calvizie androgenetica), ipertrofia clitoridea, abbassamento del tono di voce.

Sono comparse inoltre metrorragie per le quali ha effettuato accertamenti ginecologici con evidenza di iperplasia endometriale.

Dalla valutazione dell'assetto ormonale risulta:

- aumento del testosterone plasmatico (T) (8.2 nmol/L v.n. 0.3-3.5)

- aumento del delta4androstenedione (delta4A) (15.8 nmol/L v.n. 0.3-10)

- aumento del 17 OH progesterone plasmatico (17OHPG) (28.6 nmol/l v.n. 0.5- 3)

Normale risulta il deidroepiandrosterone solfato (DHEAs) 1 micromol/l v.n. 0.5-11.6) (tab. 1)

Viene effettuata una valutazione dinamica della funzione surrenalica attraverso test di stimolo con ACTH (Synachten 0.250 mg ev) (tab 2) e test di soppressione con desametasone a basse dosi (Decadron 2 mg X 2 giorni) e ad alte dosi (Decadron 8 mg X 2 giorni) (tab 2).

In entrambi i casi non si è avuta risposta degli androgeni a conferma della natura organica e non funzionale dell'iperandrogenismo, mentre normale risulta la secrezione cortisolica.

Un'ecografia e in seguito una TC mettono in evidenza una massa ovarica di

tre centimetri circa e una massa ovoidale ipodensa a carico del surrene destro. Quest'ultima risulta non captante alla scintigrafia surrenalica con I131-colesterolo dopo soppressione con desametasone.

Viene decisa l'ovariectomia, effettuata per via laparoscopica: l'ovaio presenta una neof ormazione di 2 cm circa, a contorni polilobati, giallo-marrone, con strie biancastre e superficie esterna ispessita. All'esame istologico emerge un tumore a cellule steroidee (fig. 2). L'assetto ormonale della paziente, dopo l'intervento, si normalizza e si osserva una graduale regressione dei segni clinici di virilismo.

Scompaiono anche le metrorragie, a dimostrazione che l'iperplasia endometriale era da correlare all'iperestrogenismo conseguente all'aromatizzazione degli androgeni in eccesso.

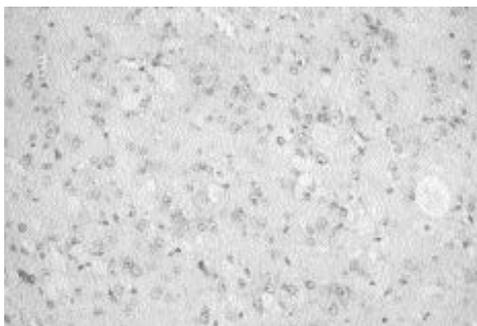


Fig. 2 - Tumore ovarico a cellule steroidee: cellule con nuclei monomorfi esenti da atipie, in nidi, con interposizione di stroma (piccolo ingrandimento)

## II° Caso clinico

Una donna di 76 anni, con franco virilismo (punteggio relativo all'irsutismo 22) (fig.3), insorto negli ultimi mesi, presenta un assetto ormonale caratterizzato da elevato T (8 nmol/L) mentre nella norma risultano delta4A, DHEAs e 17OHPG (tab. 1). Al test di stimolo

con ACTH (tab.2) e alla soppressione con DXM si osserva normale risposta ormonale eccezion fatta per il T che non si modifica.



Fig. 3 - Paziente con virilismo

Con esame ecografico e TC si evidenzia una lesione di 18 mm del surrene destro, debolmente captante alla scintigrafia con I-colesterolo (fig.4).

La surrene viene rimossa per via lapa-



Fig. 4 - scintigrafia surrenalica con I131: captazione surrenalica

rotomica con evidenza di neoformazione circoscritta alla corticale che istologicamente risulta essere un adenoma (fig. 5).

L'intervento è seguito da normalizzazione del T plasmatico e da progressiva regressione dei segni clinici.

### III° Caso clinico

Una donna di 37 anni con cicli mestruali regolari, presenta irsutismo limitato al volto (punteggio calcolato

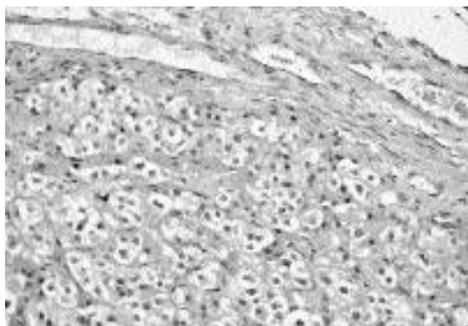
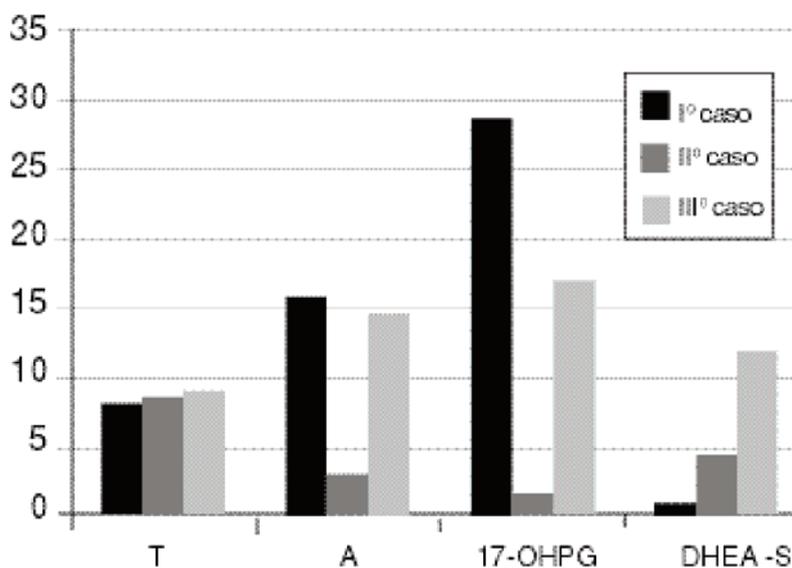


Fig.5 – Adenoma corticosurrenalico: cellule epitelio-morfe, con alcuni elementi a citoplasma chiaro, esenti da atipie (medio ingrandimento)

Tab. 1

Livelli basali ormonali in 3 donne affette da irsutismo di diversa origine.

	T nmol/L (v.n 0.3-3.5)	A nmol/L (0.3-10)	17-OHPG nmol/L (0.5-3)	DHEA-S nmol/L (0.5-11.6)	C nmol/L (113-618)
<b>I° CASO</b> Tumore ovarico steroidosecerno	8.2	15.8	28.6	1	333
<b>II° CASO</b> Adenoma surrenalico steroidosecerno	8.7	3.1	1.7	4.4	392
<b>III° CASO</b> Carcinoma surrenalico steroidosecerno	9.2	14.6	17	12	420



esclusivamente su labbro e mento 7) insorto di recente in assenza di qualunque segno di virilismo. Le indagini ormonali evidenziano un netto incremento del testosterone (9 nmol/l), un modesto aumento del DHEAs (12 micromol/) e del 17OHPG (17 nmol/l) (tab. 1). Al test di stimolo si osserva lieve incremento del T, del delta4A e netto aumento del 17OHPG (fino a 89 nmol/L) (tab. 2)

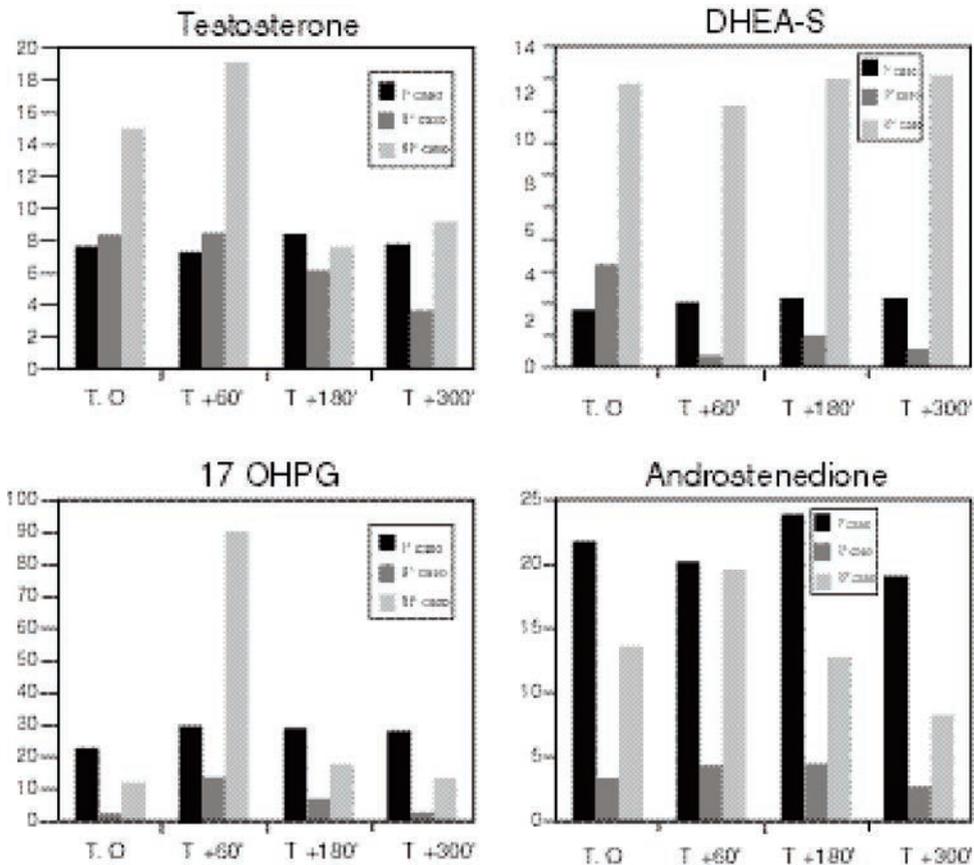
Il 17OHPG non risponde alla soppressione con DXM (così come gli altri androgeni)

L'esame ecografico e la TC evidenziano una massa surrenalica destra di 3 cm e mezzo a limiti netti ma associata a lesione focale epatica di 3 cm con scar centrale (fig.6).

La paziente viene sottoposta ad intervento chirurgico: la massa surrenalica si rivela un carcinoma steroidosecerno, mentre la lesione epatica risulta essere iperplasia focale nodale.

Anche dopo l'intervento non si ottiene tuttavia la normalizzazione degli androgeni, in particolare del testosterone, anche se si osserva una chiara regressio-

Tab.2 Livelli degli androgeni dopo il test di stimolo con ACTH.





ne dell'irsutismo (punteggio 3), sempre

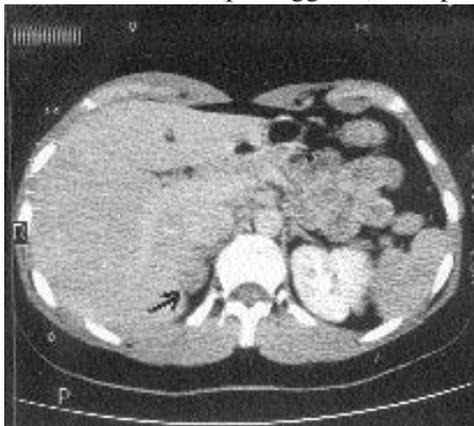


Fig.6 Massa surrenalica destra evidenziata da esame ecografico e TC

con cicli mestruali normali.

La paziente viene successivamente sottoposta a terapia con mitotane.

A distanza di due anni il follow up rimane negativo per ripresa di malattia.

### Conclusioni

I tre casi osservati si prestano ad una serie di considerazioni:

- Non sempre l'assenza di chiari segni di virilismo esclude patologie gravi, come nel III° caso da noi descritto.

- Colpisce in particolare, in questo caso, la persistente normalità dei cicli mestruali, abitualmente irregolari nelle condizioni di iperandrogenismo, e la localizzazione dell'irsutismo limitato al

volto, verosimilmente per la diversa recettività zonale agli androgeni<sup>3</sup>.

- Ne consegue che, nella valutazione di donne con irsutismo, altri criteri devono orientare nella diagnosi, come per esempio l'assenza di familiarità, la comparsa recente dei segni clinici, la sua ingravescenza.

- Sempre nella suddetta paziente emerge il dato di un'elevata risposta allo stimolo con ACTH da parte del 17OHPG indicativo di deficit enzimatico intratumorale descritto frequentemente sia nei tumori maligni sia in quelli benigni del surrene<sup>4-5</sup>.

- E' da sottolineare l'importanza di valutare tutto l'assetto androgenico nei casi di iperandrogenismo sospetti per neoplasia, in quanto la distinzione tra androgeni di origine surrenalica (DHEA) e ovarica (delta4A), prettamente scolastica, non è poi così evidente nella realtà<sup>6-7</sup>.

- E' possibile che "incidentalomi" surrenalici (masse scoperte casualmente) che oggi sappiamo essere assai frequenti, possano, come nel I° caso, creare dubbi sull'origine dell'iperandrogenismo<sup>8</sup>.

- Infine laddove, come nelle donne in menopausa, si osservano quadri attribuibili a iperestrogenismo di dubbia origine, è necessario escludere che esso sia conseguente ad aromatizzazione di androgeni in eccesso<sup>9</sup>.

Nel complesso emerge la necessità di un valutazione medica accurata anche in presenza di un modesto grado di irsutismo, non limitandosi ad un approccio puramente "estetico" ma approfondendo il problema dal punto di vista clinico, anamnestico e, se necessario, anche ormonale.

**Bibliografia**

<sup>1</sup> Bruce R. Carr in Williams Textbook of Endocrinology – Philadelphia: WB Saunders 9th Eds – Disorders of the ovarian and female reproductive tract 795-806

<sup>2</sup> Scully RE – Ovarian tumours with endocrine manifestations in De Groot IJ, Besser GM, Cahill GF et al – Endocrinology 2nd ed Philadelphia: WB Saunders, 1989: 1994-2008

<sup>3</sup> Greenblatt RB Hirsutism: ancestral curse on endocrinopathy. In Greenblatt RB, Mahesh VB, Grambell Rd. The cause and management of hirsutism. Park Ridge, NJ: Parthenon 1987 : 17-29

<sup>4</sup> Terzolo M, Osella G, Ali A et al Different pattern of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma J Clinical Endocrinol Metab 1996 81:740-744

<sup>5</sup> Seppel T, Schlaghecke R Augmented 17 alfa hydroxyprogesterone response to ACTH stimulation as evidence of decreased 21 hydroxylase activity in patients with incidentally discovered adrenal tumours (incidentaloma)

Clin Endocrinol (Oxf) 1994 41:445-451

<sup>6</sup> Lobo RA Hirsutism and virilism in Adashi EY, Rock JA eds Reproductive Endocrinology Surgery and Tecnology, Philadelphia, Lippincott Raven 1996 1257-1269

<sup>7</sup> Kloos RT, Gross MD, Francis IR Incidentally discovered adrenal masses Endocrin Revue 1995 16 460-484

<sup>8</sup> Herrera MF, Grant CS et al Incidentally discovered adrenal tumours. An institutional perspective Surgery 1991 110. 1014-1021

*Per comunicazioni:*

*Rossella Nassi*

*Loc. S. Firmina 110/P Arezzo - Tel 0575/365913*

**RARA SINDROME  
PARANEOPLASTICA: VASCULITE  
CUTANEANECROTIZZANTE COME  
MANIFESTAZIONE D'ESORDIO  
DI MALIGNITÀ POLMONARE.**

*Gino Parca<sup>(\*)</sup>, Luca Tafi<sup>(\*\*)</sup>, Alberto Cuccuini<sup>(\*\*\*)</sup>*

*(\*) U.O. Medicina Interna ASL 8 Casentino*

*(\*\*) Ambulatorio Reumatologico ASL 8 Casentino*

*(\*\*\*) Direzione P.O. ASL 8 Valdarno*

**Summary:** The Authors describe a clinical case of small vessel vasculitis, associated with a lung cancer. The diagnostic aspects of this condition are discussed.

**Key words:** vasculitis, paraneoplastic syndrome

Le vasculiti rappresentano un gruppo eterogeneo di sindromi, caratterizzate da flogosi e necrosi della parete vasale, a etiologia per lo più sconosciuta e patogenesi immunologica<sup>(1-2)</sup>.

Possono essere coinvolti in modo disseminato i vasi di diverso calibro, nella parete dei quali perlopiù si depositano immunocomplessi circolanti con attivazione del complemento, migrazione di polimorfonucleati, rilascio di enzimi lisosomiali, deposito di fibrina e necrosi.

Le manifestazioni cliniche conseguenti sono ovviamente diverse a seconda del distretto vascolare e quindi dei tessuti coinvolti (cute, polmone, rene,...)<sup>(3-4)</sup>: nel caso in esame, il distretto interessato era solamente quello cutaneo, e la vasculite ha rappresentato la prima manifestazione di una sottostante neoplasia maligna.

### **Caso clinico**

L.C. , uomo di 73 anni, giunge alla nostra osservazione per la comparsa da alcune settimane di sfumati edemi agli arti inferiori, a carattere intermittente, accompagnati da astenia e modesto calo ponderale. Ha una anamnesi patologica

remota sostanzialmente negativa, eccezion fatta per cardiopatia fibrillante, per la quale da due anni assume digitale ed esegue profilassi delle tromboembolie con anticoagulanti orali. Il paziente è già stato studiato in altra sede, ed è stata esclusa la presenza di stasi venosa, di ipoalbuminemia, di farmaci o disendocrinie o di scompenso cardiaco all'origine del quadro clinico. All'esame obiettivo si presenta lievemente sofferente, astenico, con aritmia da F.A. cronica e riduzione diffusa del murmure vescicolare fisiologico. E' presente epatomegalia (un dito dall'arcata costale), i polsi periferici sono presenti, sincroni e simmetrici. Al quarto giorno di ricovero, mentre si stanno completando gli accertamenti di base, gli edemi assumono andamento ingravescente e compaiono cianosi e lesioni ischemiche eritemato-bollose alle dita dei piedi, che evolvono in necrosi superficiale (fig. 1 e 2).

Un esame doppler arterioso permette di escludere una patogenesi ischemica tromboembolica delle lesioni cutanee.

Gli esami di laboratorio mettono in evidenza una attivazione della cascata infiammatoria e coagulativa, con VES 47 - 52, D-dimero 400 , PCR positiva, riduzione di C3 - C4; risultano assenti le crioglobuline, gli ANA, gli ENA, gli ANCA e gli anticorpi per i maggiori virus (HCV, HIV, HBV, EBV). Nella norma gli indici di funzionalità renale ed epatica, l'esame urine e l'attività serica degli enzimi muscolari.

Viene sospeso l'anticoagulante orale, ed instaurata una terapia con eparina in infusione continua e prednisone 50 mg/die, con stabilizzazione delle lesioni e discreto miglioramento in pochi giorni.

Il quadro clinico poneva problemi di



diagnosi differenziale con embolia coles-terolica ("purple toes" syndrome, che poteva essere suggerita dalla terapia anticoagulante orale)<sup>(5)</sup>, con insufficienza arteriosa (esclusa però dall'esame doppler), o con manifestazione cutanea da patologia dei piccoli vasi arteriosi e venosi nell'ambito di una vasculite.

Veniva eseguita una biopsia cutanea, che evidenziava "vasculite necrotizzante dei vasi di piccolo calibro, con infiltrato transmurale di polimorfonucleati e necrosi fibrinoide".

Nel frattempo le condizioni generali mostravano un rapido deterioramento, anche se non erano presenti altri segni o sintomi d'organo, che potessero richiamare una patologia sottostante. Nei giorni successivi aumentava l'edema a carico dell'arto inferiore sinistro, dove all'indagine ecodoppler si evidenziava una TVP prossimale non presente in un

controllo eseguito all'ingresso.

Anche in considerazione dell'attivazione della coagulazione e del decadimento delle condizioni generali, abbiamo ipotizzato che la manifestazione vasculitica potesse essere inquadrabile nell'ambito di una patologia neoplastica<sup>(6)</sup>.

Uno studio con TC del torace, eseguito per valutare l'aspetto globoso dell'ilo polmonare destro all'esame radiologico, permetteva di evidenziare una neoplasia polmonare, in fase avanzata (T2N2M0, stadio IIIa) che non abbiamo potuto classificare istologicamente per il rifiuto del paziente ad eseguire broncoscopia e/o biopsia toracica.

Le condizioni generali sono andate rapidamente peggiorando, fino all'exitus nel giro di quattro settimane.

## Discussione

Il caso in esame pone - relativamente alla prima manifestazione a livello cutaneo- alcuni problemi di diagnosi differenziale, peraltro risolvibili con studio doppler e con esame istologico.

Una volta posta la diagnosi di vasculite, ci siamo trovati però di fronte a due quesiti fondamentali a cui cercare di dare risposta.

Da un lato infatti occorre valutare l'estensione del danno, data la tendenza all'interessamento sistemico della patologia vasculitica (in particolare, frequente è l'interessamento renale): questo inquadramento è importante sia per una più corretta collocazione nosografica della malattia, sia per il giudizio prognostico ed i suggerimenti terapeutici che ne derivano<sup>(3-4)</sup>.

Dall'altro lato non è meno importante escludere una secondarietà: la vasculite infatti può essere spesso quadro di accompagnamento di altra patologia (alcune infezioni, collagenopatie, neoplasie).

Nel nostro caso è da sottolineare l'anticipazione della malattia neoplastica da parte di sintomatologia non correlata ed apparentemente inspiegabile (edemi ad andamento intermittente, successive lesioni da vasculite cutanea, quindi TVP). Se la tromboflebite profonda (osservata peraltro solo alla fine) rappresenta una comune patologia paraneoplastica, più rare manifestazioni di tumore occulto sono rappresentate invece dagli edemi intermittenti (il cui rapporto fisiopatologico con la neoplasia rimane incerto) e dalla vasculite necrotizzante.

La vasculite infatti non è frequente come manifestazione d'esordio di una neoplasia, e casomai è più spesso associata a malattia linfoproliferativa, ma

non a tumori solidi, in specie polmonari. Associata alla patologia da immunocomplessi vi è stata poi l'attivazione della cascata coagulativa, che ha portato ad una manifestazione trombotica (TVP), nonostante una terapia anticoagulante in atto ben condotta.

In queste situazioni risulta quindi imperativo impegnarsi per stabilire le cause di questa tempesta immunologica, eseguire attenti controlli che non si fermino alle prime indagini negative, e ricercare - tra le cause principali nell'adulto - una patologia neoplastica.

**Riassunto:** Gli Autori hanno descritto un caso clinico di vasculite cutanea necrotizzante, associato a sottostante neoplasia polmonare, discutendone alcuni aspetti diagnostici.

**Parola Chiave:** vasculite, sindrome paraneoplastica.

#### Bibliografia

<sup>1</sup> Grattan C.E.M. : Small vessel vasculitis . In: Maddison P.J., Isenberg D.A., Woo P., Glass D.N. (eds) Oxford Textbook of Rheumatology, Oxford Medical Publications 1993, 861-5.

<sup>2</sup> Calabrese L.H., Michel B.A.: The American College of Rheumatology 1990: criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. Arthritis Rheum. 1990, 33: 1108-13.

<sup>3</sup> Lie J.T.: Illustrated histopathological classification criteria for selected vasculitis syndromes. Arthritis Rheum.1990, 33:1074-87.

<sup>4</sup> Callen J.P.: Cutaneous vasculitis. In: Klippel J.H., Dieppe P.A. "Rheumatology" 2nd Ed, Mosby 1998, 30:1-7.

<sup>5</sup> Moldvee-Geronimus M., Merriam J.C.: Cholesterol embolization: from pathological curiosity to clinical entity. Circulation, 1967, 35:946.

<sup>6</sup> Sanchez-Guerrero J., Saterrez-Urena S., Vidaller A.: Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 111 cases and review of the literature. J.Rheumatol. 1990, 17:145.

*Richiesta estratti a: Dr. Gino Parca U.O. Medicina Interna, Ospedale di Bibbiena - tel 0575/530253 E-Mail eligino@technet.it*

## GLIOSARCOMA. ASPETTI CLINICI, ISTOPATOLOGICI ED IMMUNOISTOCHEMICI DI DUE CASI.

Giovanni Linoli  
Unità Operativa di  
Neurologia/Neurofisiopatologia,  
Ospedale S. Donato, Azienda USL 8 di Arezzo

**Summary.** Clinical, histopathological and immunohistochemical aspects of two cases of gliosarcoma are reported. The nosographic autonomy of this tumor is pointed out and its classification among the mixed glio-mesenchymal tumours of the central nervous system is outlined. The histogenesis of the gliosarcoma is at last discussed on the basis of the most recent advancements in the immunohistochemical field.

**Key words:** gliosarcoma mixed tumours histogenesis immunohistochemistry.

**Riassunto.** Vengono descritti gli aspetti clinici, istopatologici ed immunoistochimici di due casi di gliosarcoma. Di questo tumore primitivo cerebrale viene sottolineata l'autonomia nosografica e precisata la collocazione tra i tumori misti glio-mesenchimali. Viene infine ampiamente discussa l'istogenesi del tumore alla luce delle più recenti acquisizioni in campo immunoistochimico.

**Parole chiave:** gliosarcoma, tumori misti, istogenesi, immunoistochimica.

**Introduzione.** Descritto da Stroebe nel 1895<sup>(1)</sup>, il Gliosarcoma (GS) è un tumore primitivo cerebrale, costituito da due componenti cellulari neoplastiche, gliale e mesenchimale<sup>(2)</sup>. La Classificazione dei Tumori del Sistema Nervoso Centrale, pubblicata dalla WHO nel 1993<sup>(3)</sup>, colloca il GS tra i tumori neuroepiteliali, come varietà di glioblastoma commisto ad un sarcoma. L'incidenza di questo tumore risulta più elevata di quanto comunemente ritenuto: una componente sarcomatosa, solitamente con i caratteri istopatologici ed ultrastrutturali di un fibrosarcoma o di un istiocitoma fibroso maligno, ricorre

infatti nei glioblastomi con incidenza variabile dall'1.8 all'8% dei casi<sup>(4,5)</sup>.

Nonostante i contributi della microscopia elettronica, dell'immunoistochimica e degli studi su colture cellulari<sup>(6)</sup>, l'istogenesi del GS costituisce tuttora argomento di discussione; l'ipotesi più accreditata prevede lo sviluppo secondario di un sarcoma nel contesto di un glioblastoma preesistente<sup>(7)</sup>. Resta irrisolto il problema relativo al tipo cellulare di origine della componente sarcomatosa del tumore<sup>(8)</sup>.

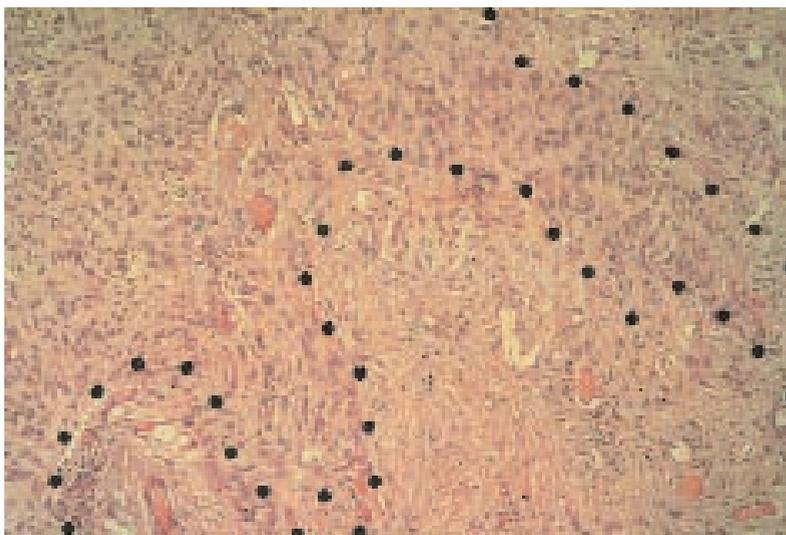
Oggetto del presente studio sono due casi di GS di personale osservazione, con i relativi aspetti clinici, istopatologici ed immunoistochimici; viene inoltre estesamente discussa l'istogenesi del tumore alla luce delle più recenti acquisizioni in campo immunoistochimico.

### Casistica clinica, analisi istopatologica ed immunoistochimica.

Le osservazioni dello studio sono relative a due pazienti di sesso maschile, dell'età di 44 e rispettivamente di 53 anni, giunti all'osservazione clinica per sindrome di ipertensione endocranica associata a sintomi neurologici focali; questi ultimi consistevano nel caso n.1 in emiparesi sinistra e difetto del campo visivo di tipo emianoptico laterale omonimo sinistro, e nel caso n.2 in rallentamento ideomotorio e deficit sensitivo-motorio a topografia emisomica destra. In ambedue i casi, la TC documentava un tumore cerebrale, a topografia fronto-temporale destra nel caso n.1 e rispettivamente fronto-parietale sinistra nel caso n.2. L'aspetto tomodensitometrico della lesione, all'esame diretto e dopo infusione e.v. di mezzo di contrasto, risultava in ambedue i casi marcatamente dis-

omogeneo, con aree necrotiche e cospicuo edema perilesionale. La negatività delle indagini cliniche, laboratoristiche e strumentali (markers tumorali, ricerca di sangue occulto nelle feci, esame radiografico standard del torace, ecografia addome) rendeva verosimile l'origine primitivamente cerebrale del tumore. Alla asportazione chirurgica subtotale della lesione seguiva in ambedue i pazienti radioterapia a fasci esterni con frazionamento convenzionale, per una dose totale finale di 60 Gy. Attraverso un follow-up clinico-strumentale, si documentava in ambedue i casi la progressione del tumore, con exitus del paziente n.1 dopo 8.5 mesi e del paziente n.2 rispettivamente dopo 11 mesi dalla diagnosi.

cleati, con citoplasma eosinofilo di dimensioni variabili (fig.2); erano inoltre presenti numerose mitosi, fenomeni di neoangiogenesi, con proliferazione endoteliale, formazioni vascolari gliomeruloidi, e focolai di necrosi. L'altra componente, di tipo sarcomatoso, risultava costituita in prevalenza da cellule allungate o fusiformi, con nuclei sottili, allungati, ipercromici, spesso in mitosi (fig.3); le cellule erano in generale fittamente stipate, organizzate in fasci o vortici, variamente intrecciati; in alcuni campi di osservazione, mostravano una preferenziale disposizione perivascolare (fig.4). L'impregnazione argenticca (fig.5) evidenziava la netta demarcazione delle aree sarcomatose, con reticolo riccamente rappresentato, da quelle

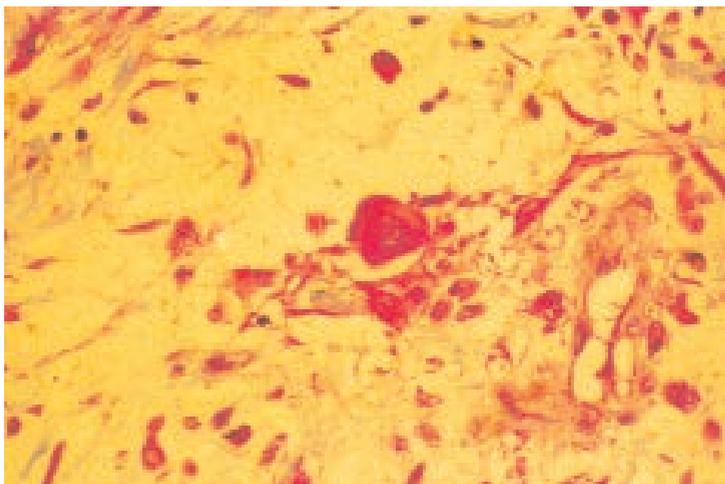


*Fig.1. Caso 1. La natura mista del tumore risulta evidente per l'intima commistione di aree gliomatose e sarcomatose (a destra all'interno della punteggiatura), con tipico aspetto "a carta geografica" (Emat. - Eos, all'origine x 80).*

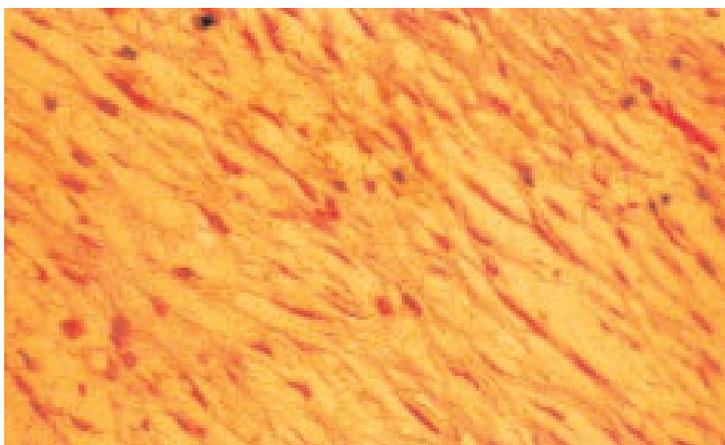
L'esame istologico dei pezzi operatori rivelava in ambedue le osservazioni un tumore costituito da due diverse componenti cellulari neoplastiche, variamente organizzate in isole e cordoni, secondo un aspetto "a carta geografica" (fig.1). Una componente era costituita da elementi gliali polimorfi, uni- o plurinu-

gliomatose, con reticolo pressoché assente.

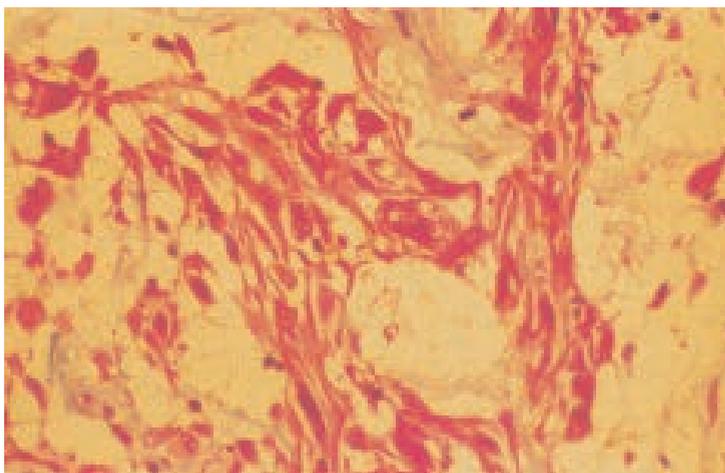
Le cellule neoplastiche gliali risultavano intensamente immunopositive per GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) (fig.6), quelle sarcomatose esibivano gradi variabili di immunoreattività per la vimentina (fig.7).



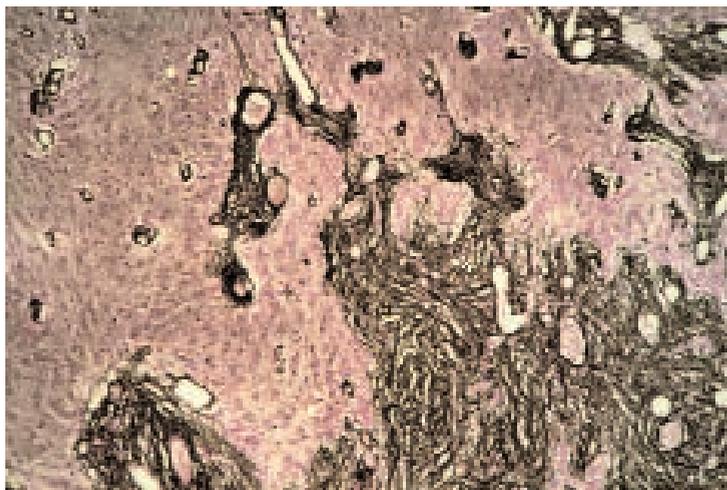
*Fig.2. Caso 2. Isola di cellule gliomatose con evidenti atipie e polimorfismo cellulare. Al centro, un elemento gliale neoplastico di forma bizzarra, di grandi dimensioni, pluri-nucleato (Emat. - Eos., all'origine x 320).*



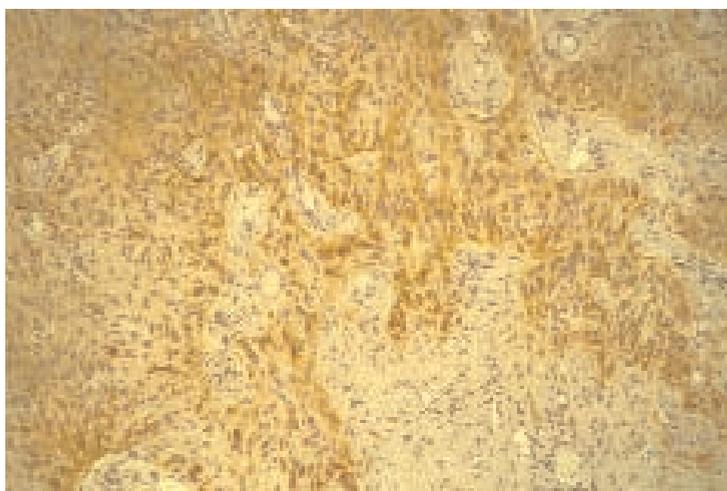
*Fig.3. Caso 2. Isola di cellule sarcomatose. Si notino la morfologia allungata, fusiforme delle cellule neoplastiche, e l'organizzazione fascicolare (Emat. - Eos., all'origine x 200).*



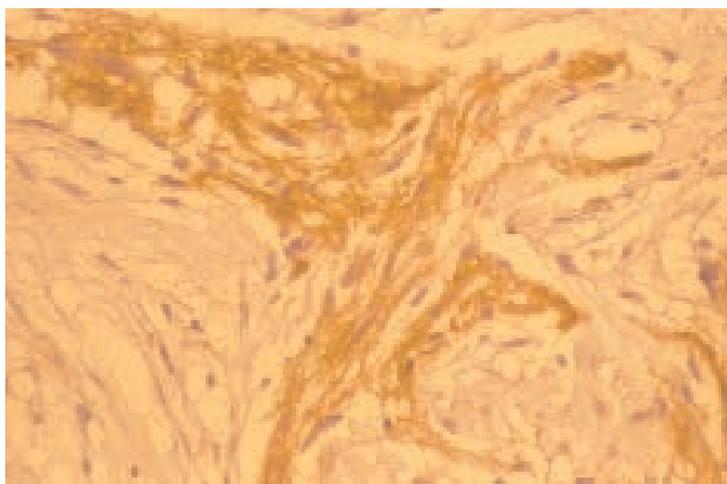
*Fig.4. Caso 1. Gruppo di cellule sarcomatose fortemente atipiche, polimorfe, concentrate attorno ad un vaso sanguigno (Emat. - Eos., all'origine x 320).*



*Fig.5. Caso 1. L'impregnazione argentea documenta la netta demarcazione delle aree sarcomatose, con reticolo molto abbondante (in nero), da quelle gliomatose, con reticolo per lo più assente (impregnazione argentea, all'origine x 80).*



*Fig.6. Caso 1. Numerosissime cellule gliali neoplastiche GFAP-positivo (in giallo). Si noti la mancata colorazione delle cellule sarcomatose (reazione immunohistochemica, all'origine x 80).*



*Fig.7. Caso 2. Un gruppo di cellule sarcomatose intensamente immunoreattive per vimentina (reazione immunohistochemica, all'origine x 300).*

**Discussione.** I criteri per la diagnosi istologica di GS<sup>4</sup> erano soddisfatti in ambedue le osservazioni dello studio; il tumore, infatti, risultava costituito da due diverse componenti cellulari neoplastiche, gliale e mesenchimale, intimamente commiste; quella gliale esibiva i caratteri di un glioma astrocitario grado IV secondo i criteri WHO<sup>3</sup>, la componente mesenchimale quella di un sarcoma. L'impregnazione argentea dimostrava la netta demarcazione delle aree gliomatose, con reticolo scarso o assente, da quelle sarcomatose, con reticolo riccamente rappresentato. Contributi diagnostici decisivi derivavano dalla ricerca immunohistochemica di GFAP e vimentina, proteine dei filamenti intermedi caratteristici degli astrociti e rispettivamente delle cellule mesenchimali; attraverso la dimostrazione di due distinte popolazioni cellulari neoplastiche, con differenti caratteri immunofenotipici, le tecniche immunohistochemiche davano definitiva conferma della natura mista glio-mesenchimale del tumore.

Il comportamento biologico del GS è in generale quello di un tumore maligno. Da un'analisi retrospettiva delle più ampie casistiche di GS<sup>4,5,9</sup>, non emergono, rispetto al glioblastoma, differenze significative relativamente a distribuzione per età e sesso, sede e dimensioni tumorali, risposta alla radio- e alla chemioterapia e durata di sopravvivenza. La predilezione per il lobo temporale, segnalata in alcune serie<sup>5</sup>, non trova conferma in altre<sup>4</sup>. Rara infine è la diffusione metastatica ai polmoni, al fegato<sup>4</sup>, alle ossa o ai linfonodi<sup>10</sup>.

Tra i tumori primitivi del Sistema Nervoso Centrale, il GS è da tempo

riconosciuto come distinta entità tumorale. La sua autonomia nosografica, sostenuta da Feigin e al.<sup>11</sup> e da Rubinstein<sup>12</sup>, è stata ribadita da Kepes<sup>2</sup>, che ha escluso trattarsi di una semplice varietà di glioblastoma. Attraverso l'identificazione di un definito pattern di differenziazione immunologica, l'immunohistochemica ha contribuito al riconoscimento definitivo del GS come entità tumorale<sup>8</sup>.

Tra le ipotesi sulla istogenesi del GS e di altri tumori misti cerebrali<sup>9</sup>, trova numerosi consensi la teoria della composizione, che interpreta i tumori misti come neoplasie dipendenti, nelle quali una componente neoplastica avrebbe origine per prima e promuoverebbe lo sviluppo dell'altra<sup>7</sup>; il GS, in particolare, deriverebbe dallo sviluppo secondario di un sarcoma nel contesto di un glioma maligno preesistente. Probabilmente i GS costituiscono un gruppo eterogeneo di tumori cerebrali, con differenti meccanismi istogenetici. Oltre ai GS primari, la cui diagnosi è formulata de novo, al momento del primo intervento chirurgico di asportazione di una neoplasia cerebrale, sono descritti GS radioindotti; di questi ultimi la diagnosi emerge in occasione di un secondo intervento chirurgico, per recidiva di un glioblastoma già operato e irradiato<sup>13</sup>; ne è inoltre segnalata la comparsa dopo irradiazione profilattica craniospinale, in bambini affetti da leucemia acuta linfoblastica<sup>14</sup>.

In rari casi, i tumori misti glio-mesenchimali sembrano originare da un sarcoma meningeo che, invadendo il tessuto nervoso, induce una reazione gliale maligna. Caratteri distintivi di questi tumori, per i quali è stato proposto il ter-

mine più appropriato di sarcogliomi<sup>15</sup>, sono la frequente adesione alla dura madre o alla leptomeninge, la distribuzione periferica del tessuto gliomatoso, e la graduale transizione da aspetti reattivi ad aspetti francamente neoplastici delle cellule gliali, segregate all'interno del fronte di accrescimento del sarcoma. Dai tumori misti glio-mesenchimali devono essere tenuti distinti i cosiddetti gliofibromi, caratterizzati da un'intima commistione di fibre reticolari e collagene e di elementi neoplastici gliali; questi tumori, anche denominati gliomi desmoplastici, sarebbero in effetti tumori gliali con eccezionale attitudine alla formazione di collagene<sup>2</sup>.

Resta in attesa di soluzione il problema relativo all'istogenesi della componente mesenchimale del GS. Feigin e al.<sup>11</sup> hanno sostenuto che essa derivi dalla trasformazione sarcomatosa di cellule endoteliali o di strutture vascolari iperplastiche, comunemente osservabili nei glioblastomi. Tuttavia l'espressione dei markers endoteliali F VIII/Rag (Factor VIII Related antigen) e UEA I (Ulex Europaeus Agglutinin I) è documentabile negli endoteli dei capillari neoformati, ma non nelle cellule mesenchimali maligne dei GS<sup>16</sup>. Ciò escluderebbe un contributo degli endoteli alla componente sarcomatosa a meno che, nel processo di trasformazione neoplastica, essi perdano la capacità di esprimere i propri markers<sup>8</sup>.

Un contributo degli istiociti avventiziali è stato ipotizzato in base ad alcune osservazioni relative alla espressione dei markers istiocitari  $\delta 1$ -anti-tripsina,  $\delta 1$ -anti-chimotripsina e lisozima nelle cellule della componente mesenchimale<sup>17</sup>.

D'altra parte, l'espressione di MSA (Muscle Specific Actin) e di SMSA (Smooth Muscle Specific Actin) nelle cellule sarcomatose di alcuni GS ne ha suggerito una possibile origine dai periciti o dalle cellule muscolari lisce della parete vasale<sup>18</sup>; è ipotizzabile che le cellule neoplastiche gliali inducano, in modo paracrino, la proliferazione di periciti o di cellule muscolari lisce, e la loro trasformazione maligna; mediatori di tale processo potrebbero essere PDGF (platelet-derived growth factor), IGF (insulin-like growth factor) e FGF (fibroblast growth factor)<sup>8</sup>. L'immunoistochimica non consente una sicura distinzione tra periciti e cellule muscolari lisce vasali; entrambi i tipi cellulari, infatti, sono dotati di proprietà contrattili ed esprimono le isoforme della actina<sup>18</sup>. Certo è che non esistono somiglianze tra GS ed emangiopericitoma, tumore di derivazione pericitaria<sup>19</sup>. In ultimo, è da considerare la co-espressione di GFAP e di SMSA nelle cellule di alcuni GS; tale osservazione ha suggerito che la maggior parte, se non addirittura tutti i GS, siano in effetti glioblastomi desmoplastici, cioè gliomi maligni con attitudine alla formazione di collagene<sup>20</sup>.

#### Bibliografia

<sup>1</sup> Stroebe H. Über Entstehung und Bau der Gehirngliome. Beitr Pathol Anat Allg Pathol 1895; 18: 405 - 486.

<sup>2</sup> Cerda - Nicolas M, Kepes JJ. Gliofibromas (including malignant forms), and gliosarcomas: a comparative study and review of the literature. Acta Neuropathol 1993; 85: 349 - 361.

<sup>3</sup> Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol 1993; 3: 255 - 268.

<sup>4</sup> Meis JM, Martz KL, Nelson JS. Mixed glioblastoma

- multiforme and sarcoma. A clinicopathologic study of 26 Radiation Therapy Oncology Group cases. *Cancer* 1991; 67: 2342 - 2349.
- <sup>5</sup> Morantz RA, Feigin I, Ransohoff J. Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J Neurosurg* 1976; 45: 398 - 408.
- <sup>6</sup> Slowik F, Jellinger K, Gas zó L, Fischer J. Gliosarcomas: histological, immunohistochemical, ultrastructural, and tissue culture studies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1985; 67: 201 - 210.
- <sup>7</sup> McComb RD, Jones TR, Pizzo SV, Bigner DD. Immunohistochemical detection of factor VIII/von Willebrand factor in hyperplastic endothelial cells in glioblastoma multiforme and mixed glioma - sarcoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 1982; 41: 479 - 489.
- <sup>8</sup> Schiffer D, Giordana MT. Immunologic cell markers. In: Berger MS, Wilson CB (eds). *The Gliomas*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1999, pp.192-203.
- <sup>9</sup> Sreenan JJ, Prayson RA. Gliosarcoma. A study of 13 tumors, including p53 and CD34 immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 129 - 133.
- <sup>10</sup> Garret R. Glioblastoma and fibrosarcoma of the brain with extracranial metastases. *Cancer* 1958; 11: 888 - 894.
- <sup>11</sup> Feigin I, Allen LB, Lipkin L, Gross SW. The endothelial hyperplasia of the cerebral blood vessels with brain tumors, and its sarcomatous transformation. *Cancer* 1958; 11: 264 - 277.
- <sup>12</sup> Rubinstein LJ. The development of contiguous sarcomatous and gliomatous tissue in intracranial tumours. *J Pathol Bacteriol* 1956; 71: 441 - 459.
- <sup>13</sup> Perry JR, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ. Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma. *Cancer* 1995; 75: 2910 - 2918.
- <sup>14</sup> Kaschten B, Flandroy P, Reznik M, Hainaut H, Stevenaert A. Radiation-induced gliosarcoma. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 1995; 83: 154 - 162.
- <sup>15</sup> Lalitha VS, Rubinstein LJ. Reactive glioma in intracranial sarcoma. A form of mixed sarcoma and glioma ("sarcoglioma"). Report of eight cases. *Cancer* 1979; 43: 246 - 257.
- <sup>16</sup> Schiffer D, Giordana MT, Mauro A, Migheli A. GFAP, F VIII/Rag, Laminin, and fibronectin in gliosarcomas: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 63: 108 - 116.
- <sup>17</sup> Kochi N, Budka H. Contribution of histiocytic cells to sarcomatous development of the gliosarcoma. An immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987; 73: 124 - 130.
- <sup>18</sup> Haddad SF, Moore SA, Schelper RL, Goeken JA. Smooth muscle can comprise the sarcomatous component of gliosarcomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51: 493 - 498.
- <sup>19</sup> Mena H, Ribas JL, Pezeshkpour GH, Cowan DN, Parisi JE. Hemangiopericytoma of the central nervous system: a review of 94 cases. *Hum Pathol* 1991; 22: 84-91
- <sup>20</sup> Jones H, Steart PV, Weller RO. Spindle-cell glioblastoma or gliosarcoma? *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991; 17: 177 - 187.

*Per Comunicazioni:*

*Dott. Giovanni Linoli*

*Via Paolo Uccello n.6 - 52100 Arezzo*

*Tel. 335 6133469*

## SCLEROSI TUBEROSA DI BOURNEVILLE: A PROPOSITO DI UN CASO "SFUGGENTE".

*Rossi Alberto; Cardinale Antonio;*

*Bonechi Domenico; Panero Alessandra;*

*Lucci Alessandra; Caporali Rosario.*

*U.O. Pediatria-Montevarchi (AR) A.S.L. 8-AREZZO*

**Parole chiave:** Sclerosi tuberosa-Angiofibromi Ipomelanososi-Amartina-Tuberina.

**Riassunto** La sclerosi tuberosa è una malattia ereditaria autosomica dominante con alto tasso di nuove mutazioni ed espressività clinica molto variabile.

Le lesioni tipiche sono rappresentate dalle "amartie" e dagli "amartomi" che si possono sviluppare in varie sedi: SNC, occhi, pelle, reni, cuore. I sintomi neurologici principali sono epilessia, ritardo mentale, disturbi psichiatrici e comportamentali. Tra le altre alterazioni sono particolarmente importanti le zone di ipomelanososi cutanea potendo rappresentare un segno molto precoce della malattia. I geni responsabili sono stati identificati sul cromosoma 9 (TSC1) e 16 (TSC2).

### Introduzione

La sclerosi tuberosa (S.T.) (o m. di Bourneville) è una patologia genetica, a trasmissione autosomica dominante, che coinvolge vari organi ed apparati derivanti dal mesoderma o dall'ectoderma: cute, cervello, retina, cuore, polmoni, reni.

L'ereditarietà si manifesta solo in 1/3, dei casi, negli altri casi si presenta come una nuova mutazione

L'incidenza va da 1:500.000 ad 1:300.000 per i casi con ereditarietà manifesta; per i casi attribuibili a nuove mutazioni si avrebbe una frequenza variabile da 1:50.000 a 1:20.000.<sup>1</sup>

Sul piano clinico presenta un'espressività molto ampia (gene autosomico dominante a penetranza variabile)<sup>2-3-4</sup>,

per cui pochi decenni fa, per la diagnosi era richiesta la triade di Vogt<sup>5</sup>: ritardo mentale, epilessia, angiofibromi facciali; oggi dobbiamo prendere in considerazione segni e sintomi più sfumati. Grazie all'uso della RMN e della TC è stato possibile individuare molti casi in cui non era presente il ritardo mentale o altri sintomi specifici della malattia<sup>6-7-8-9</sup> e stabilire con più esattezza la sua incidenza.

In conseguenza di ciò i criteri diagnostici sono stati rivisti più di una volta<sup>10-11</sup>. L'interessamento del SNC si esprime con crisi epilettiche di vario tipo (spasmi infantili, crisi tonico-cloniche ed altre) nel 75% dei casi<sup>1</sup> o con ritardo psicomotorio che risultano bene evidenti nel secondo o terzo anno di vita. Un ritardo mentale è presente nel 50-75% dei casi<sup>12-13</sup>, associato spesso a problemi affettivi, psichiatrici e di comportamento.<sup>13</sup>

La lesione anatomico-patologica tipica è rappresentata dai "tuberi": neoformazioni di dimensioni variabili dai 5mm ai 2-3 cm, di consistenza aumentata che si localizzano in sede corticale e periventricolare subependimale, lungo le pareti dei ventricoli e presso i forami di Monroe potendo quindi ostruire il deflusso del liquor e causare idrocefalo. Il coinvolgimento cutaneo è un aspetto importante della malattia in quanto può essere il primo segno di sospetto; è presente nel 90% circa dei pazienti<sup>1-14</sup>.

Le lesioni tipiche comprendono: a) angiofibromi facciali, rari sotto i due anni, ma presenti nel 79-85% degli adulti<sup>15</sup> con tipica distribuzione "a farfalla" (naso, guancia e mento): si presentano come noduli di colore rosso o roseo a superficie liscia o ruvida.

b) fibromi periungueali o subungueali.

c) macchie ipomelanotiche di forma ed estensione varia, possono essere presenti fino dai primi anni di vita; distribuite agli arti ed al tronco, tendono ad assumere forma ovale con estremità appuntite: "a foglia di acero o frassino". La lampada di wood ne facilita il riconoscimento. Benché sopra i 4 anni siano presenti nel 90% dei casi<sup>1</sup> non sono patologiche ma compaiono prima di tutte le altre lesioni cutanee<sup>16-17</sup>

d) chiazze "a pelle di zigrino" riscontrabili di solito in sede lombo sacrale<sup>14</sup>

e) placche fibrose frontali, tendono a comparire fra il quarto e il decimo anno. L'interessamento cardiaco si deve alla presenza (60% circa) di uno o più raddomiomi, che di solito sono asintomatici, ma possono essere responsabili di insufficienza cardiaca congestizia.<sup>12</sup>

A livello renale sono riscontrabili angiofibromi (amartomi) in circa il 60% dei casi; angioliipomi, cisti renali singole o multiple che possono causare insufficienza renale, ematuria, ipertensione.

L'interessamento polmonare è dovuto alla presenza di cisti sotto-pleuriche, cisti polmonari con possibilità di pneumotorace spontaneo, dispnea, tosse, emoftoe. Si registrano nell'1% dei casi<sup>12</sup>. Sono riscontrabili a carico dell'occhio, oltre alla lesione tipica i facomi (amartomi retinici), presenti nel 50% circa dei casi<sup>18</sup> anche anomalie vascolari retiniche, papilledema o atrofia ottica, glaucoma, cataratta

Altri organi interessati possono essere il fegato, il tratto gastrointestinale e la tiroide<sup>1</sup>

### Aspetti genetici

La S.T. si deve alla mutazione di 2 geni dominanti il TSC1 (Tuberous Sclerosis

Complex 1) situato sul cromosoma 9 (regione 9q34), che codifica una proteina denominata AMARTINA ed il TSC2 (T.C. complex 2) situato sul cromosoma 16 (regione 16p13.3) che codifica una proteina detta TUBERINA.<sup>19</sup>

I due geni sono espressi in quasi tutti gli organi, compresi i neuroni e gli astrociti e la mutazione, che interessa solo uno dei due, normalmente inattiva un solo allele per cui per lo sviluppo degli amartomi è necessaria una seconda mutazione (somatica) a carico dell'unico allele sano che causa una forte diminuzione o l'abolizione della produzione di amartina o tuberina.<sup>20-21</sup> (Teoria "della doppia mutazione" di Kundson).

Secondo recenti studi<sup>22</sup>, infatti, le due proteine avrebbero un ruolo importante nel controllare la differenziazione e la proliferazione cellulare ed un loro difetto spiegherebbe la formazione delle amartie (tessuti a composizione anomala secondaria a difetto di differenziazione del tessuto embrionale locale).

Le cellule di quest'ultime perdendo la capacità di produrre amartina o tuberina presentano una lenta proliferazione che porta alla formazione dei vari noduli tessutali, gli AMARTOMI, cioè l'iperplasia dei tessuti anomali presenti nelle amartie.<sup>23</sup>

### Caso clinico

P.C., di 4 anni e 3 mesi, viene inviata alla nostra osservazione per l'estendersi di alcune chiazze depigmentate presenti dalla nascita, agli arti superiori ed inferiori ed al tronco. Nell'anamnesi risultano due episodi convulsivi insorti in corso di febbre: all'età di 10 ed 11 mesi, quest'ultimo in corso di esantema subitum.

L'EEG, eseguito dopo la prima crisi, mostrava la presenza di una focalità parossistica in sede fronto-temporale di destra.

L'E.O. attuale della paziente, che presenta uno sviluppo psicomotorio normale per l'età, evidenzia sulla cute delle ampie aree depigmentate, a margini netti, confluenti, su tutti i quattro arti ed al tronco. Sempre in tali sedi sono presenti delle zone con aspetto "a pelle di zigrino".

Nel volto si osservano numerosi angiofibromi colore rosso scuro, con distribuzione "a farfalla" (dorso del naso e guance). Queste ultime lesioni erano presenti fin dalla nascita, ma erano state diagnosticate come angiomi piani. A livello oculare si evidenzia uno strabismo convergente a carico dell'occhio destro per il quale è già in trattamento con bendaggio.

Gli esami di laboratorio di routine risultano nella norma; con normale funzionalità epatica e renale.

L'ecografia renale rivela la presenza, in sede cortico-midollare, di numerose, diffuse piccole formazioni solide, rotondegianti, iperecogene da attribuirsi ad angiofibromi con coesistenza di cisti parenchimali semplici.

L'eco-color-doppler cardiaco e l'esame radiologico del torace risultano nella norma.

All'EEG è presente una focalità parossistica e di punta lenta in sede fronto-temporale destra ed un'attività lenta emisferica sinistra.

Alla visita oculistica viene rilevato un facoma nel settore nasale superiore dell'occhio sinistro.

La RM del cranio rivela la presenza di formazioni con le caratteristiche dei

tuberi nella corteccia delle regioni temporale posteriore; parietale posteriore a destra e nella faccia interemisferica del lobo occipitale di sinistra, del diametro poco superiore al centimetro. Dopo infusione di mezzo di contrasto paramagnetico vengono osservate due formazioni nodulari, subependimali, in prossimità del forame di Monro a destra a sinistra. Il deflusso del liquor dai ventricoli è nella norma.

### **Conclusioni - discussione**

Il caso descritto stigmatizza come sia importante valorizzare le manifestazioni cutanee, soprattutto se associate a segni neurologici, per giungere alla diagnosi di S.T..

Le prime lesioni cutanee, specie nei primi anni di vita, possono essere molto sfumate, tali da non richiamare l'attenzione dei familiari, né dei medici.

E' quindi opportuno esaminare con attenzione la cute dei bambini che abbiano presentato convulsioni alla ricerca di lesioni anche apparentemente prive di significato patologico.

D'altra parte lo sviluppo psico-motorio della paziente era perfettamente normale tale da non indurre il sospetto di una possibile patologia del S.N.C. o di altri organi: le due crisi convulsive, insorte in corso di febbre e non recidivate; l'apparente normalità della bambina hanno reso poco disponibili i genitori a proseguire negli accertamenti diagnostici.

Il motivo che ha determinato una rivalutazione della paziente è stato l'estendersi delle zone di ipopigmentazione che ha richiamato l'attenzione dei genitori.

Si riconferma, quindi, l'importanza di considerare le lesioni cutanee, anche se minime; di seguire con attenzione il

paziente se la natura di queste non sia chiara al momento dell'osservazione; di rintracciare possibili associazioni (lesioni cutanee, convulsioni, EEG anomalo). Nel nostro caso, della classica triade di Vogt erano presenti solo gli angiofibromi facciali, che nei primi mesi di vita furono diagnosticati come angiomi piani. Solo l'uso della RMN cerebrale e dell'ecografia renale hanno permesso una sicura diagnosi definitiva.

Il caso riflette bene, quindi, la variabilità della S.T. e di come, presentandosi con segni molto sfumati, possa, per un certo periodo di tempo, sfuggire alla diagnosi; ciò rende ragione della difficoltà nello stabilire l'esatta incidenza della patologia.

#### Bibliografia

<sup>1</sup> Raymond D.A., Victor M., Allan H.R. Principi di neurologia VI ed. 1998 – Milano – McGraw-Hill Italia

<sup>2</sup> Gomez MR: Tuberous Sclerosis. New York Raven Press, 1979.

<sup>3</sup> Nellist M. end European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Mutational Spectrum at the Tuberous Sclerosis locus on chromosome 16 (TSC2). In: abstract 26th annual Meeting of the European Society of Human Genetic. Paris, June 2-5 1994:416.

<sup>4</sup> Gomez MR. Phenotypes of the Tuberous Sclerosis complex with a revision of diagnostic criteria. Ann. NY Avad. Sci. 1991; 615:1.

<sup>5</sup> Roach ES; Smith M; Huttenlocher P; Bhat M; Alcorn D; Hawley L; Diagnostic criteria: Tuberous Sclerosis complex. J Child Neurol 1992; Apr, 7(2):221-4.

<sup>6</sup> Gomez MR. The history of Tuberous Sclerosis. In: Atti del convegno: la sclerosi tuberosa. Clinica e Patologia. Verona, 18 Maggio, 1994.

<sup>7</sup> Brett EM: Neurocutaneous syndromes. Pediatrics Neurology, Second ed., Edinburgh, Churchill Livingstone. 1991:571.

<sup>8</sup> Christophe C; Sekhara T; Rypens F; Ziereisen F; Christiaens F; Dan B. MRI spectrum of cortical malformations in tuberous sclerosis complex. Brain Dev. 2000; Dec 1; 22(8):487-93

<sup>9</sup> Roach ES, Williams OP, Laster DW: Magnetic resonance imaging in Tuberous Sclerosis. Arch. Neurol 44:301, 1987.

<sup>10</sup> Roach ES; Gomez MR; Northrup H. Tuberous Sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol 1998; Dec, 13(12): 624-8.

<sup>11</sup> Roach ES; Di Mario FJ; Kendt RS; Northrup H. Tuberous Sclerosis consensus conference: recommendation for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. J Child Neurol 1999; Jun, 14(6):401-7.

<sup>12</sup> V.Bonavita; G. di Jorio. Neurologia Clinica. Diagnosi e terapia. Ed.Medico Scientifiche, 1966 – Torino.

<sup>13</sup> Ruggieri M; Tinè A; Pane P; Pavone L. Sclerosi Tuberosa di Bourneville: osservazioni cliniche ed evoluzione dei sintomi in un gruppo di 40 pazienti. Riv Ital Pediatr (IJP) 1995; 21:88-96.

<sup>14</sup> Zvulunov A; Esterly NB. Neurocutaneous syndromes associated with pigmentary skin lesions. J Am Acad Dermatol, 1995 Jun; 32(6):915-35.

<sup>15</sup> Jozwiak S; Schwartz RA; Janninger CK; Michalowicz R; Chmielik J. Skin lesions in children with Tuberous Sclerosis Complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. Int J Dermatol; 1998; Dec; 37(12):911-7.

<sup>16</sup> Fitzpatrick T.B., Szabo G., Hori Y. et alii: White leaf-shaped macules, earliest visible sign of T.B. Arch. Dermatol, 98:1, 1968

<sup>17</sup> Gold AP, Freeman JM: Depigmented nevi, the earliest sign of Tuberous Sclerosis. Pediatrics 35:1003, 1965

<sup>18</sup> D. Taylor; C. Hoyt. Oftalmologia Pediatrica pratica. Blackwell scienze 1997; 196-99

<sup>19</sup> Miloloza A; Rosner M; Nellist H; Halley D; Bernaschak G; Hengstschlager M. The TSC1 Gene product, hamartin, negatively regulates cell proliferation. Hum Mol Genet 2000; Jul; 22,9(12):1721-7.

<sup>20</sup> Knudson AG. All in the (cancer) family. Nature Genet 1994; 6:103.

<sup>21</sup> Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. Proc Natl Acad Sci; 1993; 90:109-14.

<sup>22</sup> Gutmann DH; Zhang Y; Hasbani MJ; Goldberg MP; Plank TL; Petri Henske E. Expression of tuberous sclerosis complex gene products, hamartin and tuberin, in central nervous system tissues. Acta Neuropathol; 2000 Mar; 99(3):223-30.

<sup>23</sup> Crino PB, Henske EP. New developements in the neurobiology of tuberous sclerosis complex. Neurology 1999 Oct; 22;53(7):1384-90

*Per la corrispondenza:*

*Dott. Rossi A. U.O. Pediatria,  
52025 Monteverchi (AR) Tel. 910/6297*

**TUMORI PRIMITIVI DELLA TONACA MUSCOLARE DELLO STOMACO.**  
**IV: LEIOMIOSARCOMA. STUDIO ISTOLOGICO DI TRE CASI.**

*Odoardo Linoli*

*Unità Operativa di Anatomia ed Istologia Patologica e di Citogenetica, Azienda USL 8 di Arezzo*

**Introduzione.**

La prima descrizione anatomo-istologica del leiomiosarcoma (LMS) primitivo dello stomaco è attribuita a R. Virchow<sup>1</sup> ed è lecito pensare che il persistente interesse clinico-patologico per questo tumore derivi dalla sua ubiquitaria diffusione nell'organismo umano<sup>2</sup>.

Il LMS dello stomaco incide in tutte le età della vita, e le decadi dalla IV all'VIII detengono la maggior parte dei tumori<sup>3</sup>. Quando si rapporti al carcinoma gastrico, l'incidenza del LMS risulta bassa, con valori dello 0,1 - 3%<sup>4</sup>.

In questi ultimi anni sono state segnalate nella letteratura internazionale rassegne casistiche di LMS gastrici, alcune di natura clinica con risvolti anatomo-patologici<sup>5-9</sup>, ed altre con definito carattere isto-patologico e biologico<sup>3, 10, 16</sup>. Il sesso maschile risulta maggiormente colpito dal LMS gastrico, con rapporto M/F di 2/1<sup>7</sup>. Le dimensioni di questo tumore variano notevolmente, con asse maggiore da cm. 0,3 a cm. 35<sup>10</sup>.

Il LMS è localizzato per il 40% nel corpo e nel 60% nel cardias-fondo-antro<sup>11</sup>.

L'ulcerazione della mucosa ricorre con

frequenza dal 39 al 48% dei casi; inoltre, i tumori maggiormente proliferanti si estendono dal versante mucoso a quello sieroso<sup>(12)</sup>. Il LMS ha dimostrato accrescimento esogastrico nel 42, intramurale nel 33 ed intragastrico nel 25% dei casi<sup>(13)</sup>.

Dopo l'intervento chirurgico le metastasi sono comparse, in media, dopo 2 anni<sup>(12)</sup>, ma in altra serie, dopo 1 fino a 6 anni<sup>(14)</sup>; anche in Giappone si sono avute dopo 3 mesi fino a 19 anni, in media dopo due anni<sup>10</sup>.

Le metastasi sono connesse con il progrediente diametro dei LMS gastrici; infatti, su base logaritmica, ad un diametro massimo di cm.20 corrisponde l'incidenza massimale del 90% di metastasi<sup>15</sup>.

In analogia con ciò, sono sopravvissuti a 5 anni il 78% dei casi di LMS con diametro inferiore a cm.10, mentre per diametro maggiore o uguale a cm.10 la quota dei sopravvissuti è scesa al 38%<sup>14</sup>. Anche il grado di differenziazione istologica dei LMS dello stomaco influisce sull'andamento delle metastasi, che, infatti, si sono verificate nel 63% dei LMS a cellule epitelioidi ben differenziate e nel 93% dei LMS a cellule miscellanee<sup>3</sup>. Analogamente, la sopravvivenza a 5 anni è stata del 73% nei LMG gastrici a cellule epitelioidi, del 43% in quelli a cellule fusate e del 18% in quelli a cellule polimorfe<sup>16</sup>.

Inoltre, la sopravvivenza a 5 anni è correlata al grado di atipia cellulare: al grado I ha corrisposto l'82, al grado II il 58, al grado III il 17% di sopravvissuti<sup>16</sup>. Anche l'estensione locale del LMS gastrico influisce sul traguardo dei 5 anni; così è stato per il 58% dei LMS confinati allo stomaco, mentre all'inva-

sione neoplastica dei tessuti od organi vicini corrisponde solo il 20% di sopravvissuti<sup>14</sup>.

Da una valutazione integrata di tre parametri (grado di atipia, dimensioni, penetrazione in organi vicini), risulta che la sopravvivenza a 5 anni è del 100% nei LMS di basso grado, del 77% in quelli di grado intermedio e solo del 16% in quelli di alto grado<sup>10</sup>.

Al tavolo anatomico le metastasi da LMS gastrico risultano più spesso dirette al peritoneo (89%) e al fegato (78%)<sup>2</sup>. Nel complesso, la cavità addominale, incluso il fegato, è maggiormente colpita, mentre le metastasi extra-addominali ammontano al 32%<sup>16</sup>. Al contrario, i LMS primitivi di altri distretti, quali i tessuti molli, metastatizzano più frequentemente nel polmone<sup>17</sup>.

I casi di questo studio sembrano meritevoli di interesse per la rarità e per i quesiti di ordine biologico ed istologico che suscitano.

### Casistica e metodi di studio.

Il presente studio si riferisce a tre LMS dello stomaco ad accrescimento endoluminale, provenienti dalle Unità Operative di Chirurgia Generale del nostro Nosocomio. Si è trattato di due uomini dell'età di 70 (caso 1) e rispettivamente di 56 anni (caso 2) e di una donna di 41 anni (caso 3), sottoposti a resezione gastrica per tumore antrale. I tumori misuravano cm.8 di asse maggiore (caso 1) e rispettivamente cm.12 (caso 2) e cm. 7.5 (caso 3); il colorito giallastro con micronoduli disseminati è andato unito a consistenza molle-elastica ed in parte pastosa.

Il LMS gastrico ha concesso, nei casi 1 e 2, una remissione di circa un anno; l'o-

bitus è intervenuto dopo 3,3 e rispettivamente dopo 2,8 anni per diffusione peritoneale. Il caso 3 ha avuto 1,6 anni di remissione, quindi ha manifestato diffusione epatica. L'obitus è intervenuto dopo 2,2 anni dall'intervento chirurgico.

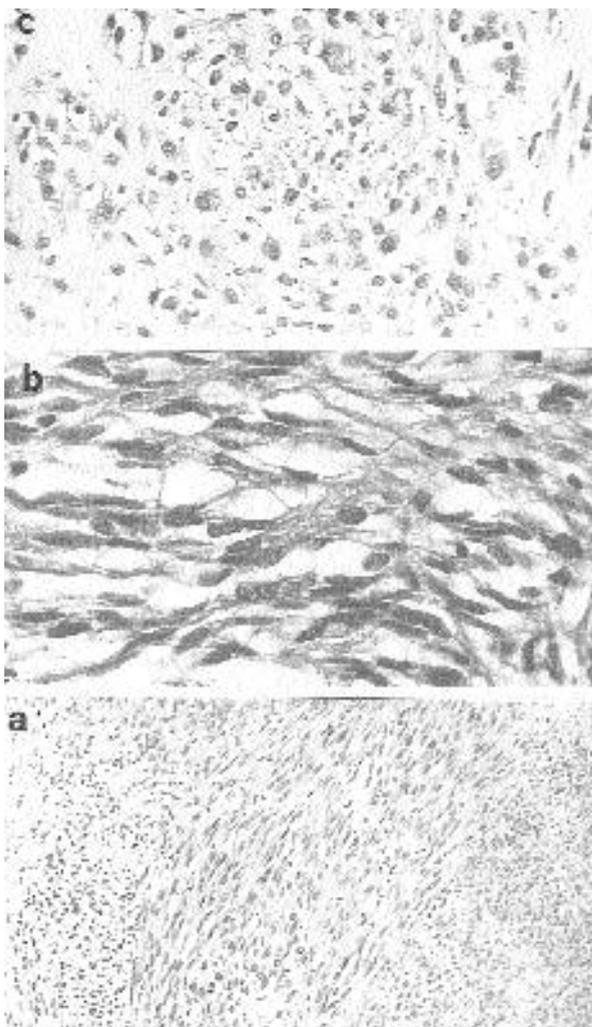
**Analisi istologica.** Frammenti diversi dei tre LMS, dopo fissazione formolica, sono stati inclusi in paraffina. Le sezioni istologiche sono state colorate con Ematossilina-Eosina e con Azan mod. Goldner per il connettivo.

**Risultati istologici.** Il quadro strutturale dei tre tumori in studio appare, in parti del tutto limitate, differenziato; i leiomiociti sono esili, mimanti le cellule normali (figg. 1 2 3 a). Inoltre, i tre tumori realizzano forme micronodulari sostenute da moderati fasci di fibrille collagene (fig. 1 c).

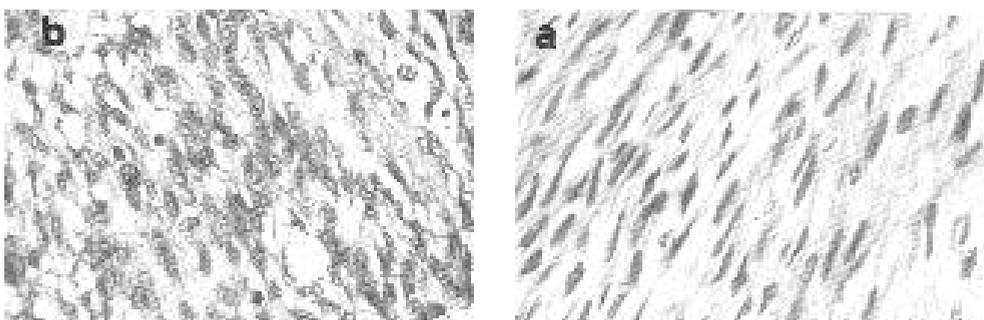
Il caso 1, a cellule polimorfe, presenta estesi gruppi di miocellule ipertrofiche e scarsamente dotate di metaplasmi fibrillari (fig. 1 b); i nuclei sono densamente cromatici. In aggiunta, vasti campi di cellule poliedriche o globose ed in parte fusiformi occupano il tumore. I nuclei vi appaiono rotondeggianti od ovalari (figg. 1 b c).

Nel caso 2 le miocellule sarcomatose sono molto addensate, i nuclei sono in vario grado ipertrofici ed ipercromici ed i metaplasmi fibrillari appaiono molto ridotti (fig. 2 b).

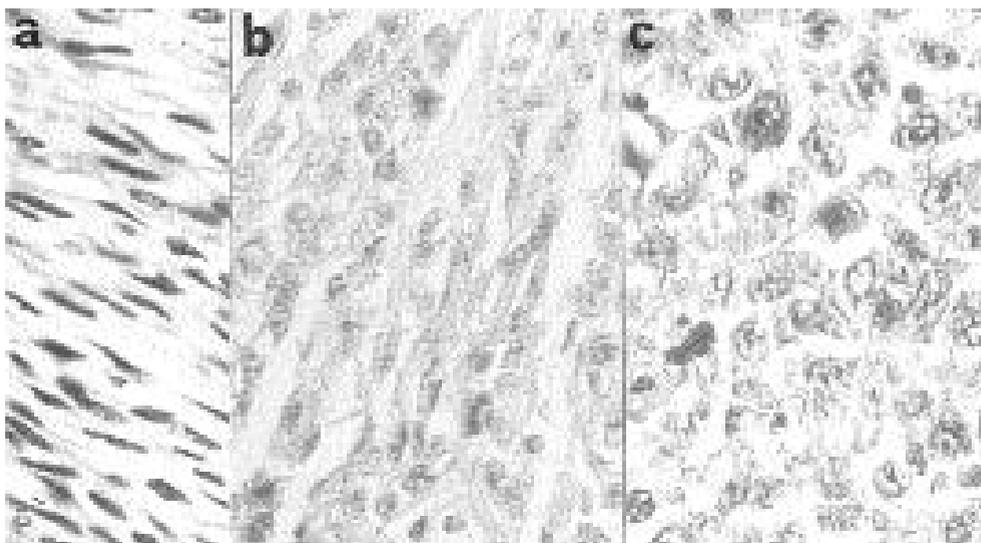
Nel caso 3, infine, le miocellule sarcomatose presentano una progrediente atipia, i nuclei sono fusiformi e molto ipertrofici ed uniti a scarso metaplasma fibrillare; il tessuto è pallidamente colorato (fig. 3 b). In altri distretti i nuclei sarcomatosi appaiono rotondeggianti,



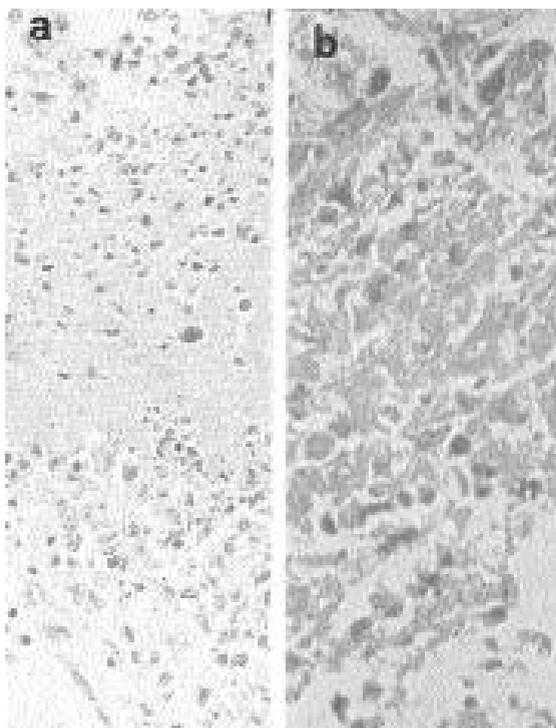
*Figg.1. LMS 1. In a, fasci di miocellule sarcomatose discretamente ben differenziate e variamente diretti. In b, progredita atipia delle miocellule sarcomatose, i cui nuclei si conservano mozzi alle estremità. In c, quadro altamente polimorfo nel quale si alternano scarse cellule fusate, prevalendo forme rotondeggianti. In tutte le figure, piccoli vacuoli perinucleari, monocamerati, otticamente vuoti (Emat.Eos., all'origine in a x 75, in b x 200, in c x 300).*



*Figg. 2. LMS 2. In a, tumore discretamente differenziato. In b, cellule sarcomatose affollate. In a e b, presenza di vacuoli perinucleari, monocamerati, otticamente vuoti (Emat.Eos., all'origine x 280).*



*Figg. 3. LMS 3. In a, tumore discretamente differenziato. In b, solo alcune miocellule conservano una morfologia fusata. In c, quadro cellulare di tipo anaplastico; le miocellule hanno forma rotondeggiante e manca il metaplasma fi-brillare. E' presente una cariocinesi. In ognuna delle tre sedi a,b,c, sono presenti vacuoli perinucleari (Emat.Eos., all'origine x 380).*



*Figg.4. In a, LMS 2, in b LMS 3. In a e b, isola di necrosi ischemica (Emat.Eos., all'origine x 300).*

talvolta nucleolati, e manca il metaplasma fibrillare (fig. 3 c).

In alcuni campi microscopici dei tre tumori le cellule presentano piccoli vacuoli perinucleari, monocamerali, rotondeggianti od ovalari, otticamente vuoti (figg. 1-3 a b c).

Nei casi 1 e 2 mancano del tutto le cariocinesi che, invece, sono numerose nel caso 3 (51 su 50 campi microscopici).

Piccole isole di necrosi ischemica sono comparse nei casi 2 e 3 (figg. 4 a b).

**Discussione.** L'asse maggiore dei tre LMS gastrici oggetto del presente studio appare di livello elevato (rispettivamente cm.8, cm. 12 e cm. 7,5), considerato che nella letteratura i LMS biologicamente meno aggressivi vengono graduati in base alle dimensioni piccole, comprese fra cm. 0,3 e cm. 6 (11-14). Infatti, è univocamente dimostrato che alla crescente misura dell'asse maggiore corrisponde una più alta frequenza di metastasi ed un decorso clinico sfavorevole (15-17). In armonia con ciò, i tre LMS gastrici di questo studio hanno manifestato una diffusione metastatica, due nel peritoneo ed uno nel fegato, onde sono venuti a morte nel tempo massimo di 3.3 anni dall'intervento chirurgico.

Un valore negativo ai fini della sopravvivenza post-operatoria assumono le isole di necrosi ischemica, avutesi nei casi 2 e 3, e valutate come indice di malignità biologica<sup>(18)</sup>.

Un ulteriore rilievo sui LMS dello stomaco studiati concerne l'assenza, in due dei tre casi, delle cariocinesi. Il fatto è stato messo in evidenza con la notazione che nel 40% dei LMS gastrici le

cariocinesi sono risultate molto scarse e comunque in numero inferiore a 5 per 10 campi microscopici a forte ingrandimento; e ciò nonostante i tumori avevano manifestato un contegno biologico di alta malignità<sup>(18)</sup>.

Sul tema, è da dire che il conteggio delle cariocinesi su 10 campi microscopici è improprio, risultando più indicativo quello su 50 campi (3), e tale criterio è stato adottato nel presente studio. Infatti, nel caso 3 le cariocinesi sono state numerose (51 su 50 campi microscopici ad alta risoluzione) e, rapportate a 10 campi, risultano sempre indicative di malignità biologica (10 mitosi).

Una significativa combinazione di metastasi e di decorso clinico sfavorevole è stata segnalata nei LMS gastrici in conseguenza di un accresciuto numero di mitosi (da 6 a 10 mitosi per 10 campi microscopici), ed atteggiamento biologico ancora più aggressivo è stato comunicato per mitosi in numero superiore a 10<sup>(14,16,18)</sup>. D'altra parte, è stata dimostrata, in serie di LMS gastrici, una sopravvivenza post-operatoria del tutto compromessa in rapporto al crescente numero di mitosi<sup>(16)</sup>. Invece, ai fini prognostici sul LMS dello stomaco è stata negato ogni significato sfavorevole alle mitosi incrementate<sup>(15,19,20)</sup>. Tali contrastanti pareri, che riguardano un capitolo di patologia così importante, debbono indurre ad una revisione critica del problema.

Comunque, è da dire che l'assenza di cariocinesi in molti LMS gastrici non è un reperto isolato nel panorama istopatologico; infatti, nel carcinoma della prostata è un dato costante<sup>(22,23)</sup>. E' infatti noto che le mitosi si esauriscono nel tempo che intercorre fra l'ablazione chi-

urgica del carcinoma e la sua immersione nel liquido fissatore; tali figure, infatti, sono state osservate nelle occasionali sezioni criostatiche intraoperatorie<sup>22</sup>.

E' anche da dire che nei tre casi di questo studio è comparsa, con frequenza, la vacuolizzazione dei metaplasmi fibrillari perinucleari, fatto osservato anche nel leiomioma classico<sup>23</sup>, ed in armonia a quanto già osservato da A.P. Stout e R.Lattes<sup>24</sup> nei tumori di natura leiomuscolare, benigni e maligni. In conclusione, la vacuolizzazione è stata sempre perinucleare, piccola, monocamerale, otticamente vuota e sostanzialmente isomorfa; è da domandarsi allora, se si tratti di un reperto reale o di un artefatto.

Sul tema di questi tumori sono stati osservati in campo ultrastrutturale microvacuoli da degenerazione dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico rugoso<sup>25</sup>. Si deve concludere che per quanto riguarda il leiomioma ed il LMS solo uno studio ultrastrutturale mirato al problema possa chiarire la natura della vacuolizzazione perinucleare.

**Riassunto.** Sono descritti tre casi di leiomiosarcoma (LMS) dello stomaco in due uomini di 56 e 70 anni e in una donna di 41.

Vengono passati in rassegna molti dei caratteri biologici di questa neoplasia che ricorre con rarità a livello dello stomaco, ma che incide in gran parte dei visceri e dei tessuti dell'organismo. Viene considerato il ruolo dimostrato dalle dimensioni e dalla atipia cellulare dei LMS nei confronti dell'attività metastatica del tumore e della sopravvivenza post-operatoria.

E' stato notato nelle cellule dei tre LMS gastrici di questo studio la frequente presenza di un vacuolo monocamerale, perinucleare, otticamente vuoto, la cui istogenesi non risulta precisata nella letteratura.

Le mitosi, numerose in uno dei tre casi dello stu-

dio, sono rare o assenti nei LMS gastrici ed il significato del fenomeno viene discusso.

**Parole chiave:** leiomiosarcoma, storia naturale, stomaco.

**Summary.** Three cases of leiomyosarcoma (LMS) of the stomach in a 56 and 70 year-old men and in a 41 year-old woman have been examined. The different localizations of the LMS in the body and the rarity of incidence in the stomach has been noticed. In that sector the biopathological features of the tumor have been analyzed. The role played by the sizes has been remarked and the cellular atipity degrees as to its metastatic activity and the importance of these same data about the survival of the patients after surgery.

In the three cases of the present study it has been noticed the frequent presence of a single perinuclear vacuole, the genesis of which has not been defined in the bibliography.

Mitoses are rare or absent in many LMS and the pathogenesis has been considered.

**Key words:** Leiomyosarcoma, natural history, stomach.

#### Bibliografia

<sup>1</sup> VIRCHOW R. Die krakhaften Geschwulste. Hirschwald A Verl Berlin, Bd 3, s 128.

<sup>2</sup> ENG-HEN NG, POLLOCK E, ROMSDAHL MM. Prognostic implications of pattern of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. Cancer 1992, 69: 1334-1341.

<sup>3</sup> APPELMAN HD, HELWIG B. Sarcomas of the stomach. Am J C P 1977, 67: 2-10.

<sup>4</sup> MARSHALL SF, CHEERRY JW. Smooth muscle tumors of the alimentary canal. S Clin N Amer 1955, 34: 719-725.

<sup>5</sup> CROCKER DW. Smooth muscle tumors of the stomach. Surgery 1969, 170: 239-243.

<sup>6</sup> FLINN R, GERAGHTY KB. Rare presentation of gastric leiomyosarcoma. Surg Gynecol Obstetr 1989, 589-590.

<sup>7</sup> GARVIE WHH. Leiomyosarcoma of the stomach. Brit J Surg 1965, 52: 32-38.

<sup>8</sup> KAY S. Smooth muscle tumors of the stomach. Surg Gynecol Obstetr 1964, 842-846.

<sup>9</sup> SALMELA H. Smooth muscle tumors of the stomach. Acta Chir Scand 1968, 134: 384-391.

- <sup>10</sup> SHIU MH, FARR GH, PAPACHRISTOU DN, HAYDU SI. Myosarcomas of the stomach. *Cancer* 1982, 49: 1177-1287.
- <sup>11</sup> APPELMAN HD, HELWIG EB. Gastric epithelioid leiomyosarcoma (leiomyoblastoma): *Cancer* 1976, 38: 708-728.
- <sup>12</sup> SKANDALAKIS JE, GRAY SW, SHEPARD D. Smooth muscle tumors of the stomach. *Intern Abstract Surg* 1960, 110: 209-226.
- <sup>13</sup> GRANT CS, FARRUGIA G, ZINMEISTER A, GOELLNER JR. Gastric leiomyosarcoma, prognostic factors and surgical management. *Arch Surg* 1991, 126: 985-990.
- <sup>14</sup> Mc GRATH PC, NEIFELD JP, LAWRENCE W, KAY S, HORSLEY JS, PARKER GA. Gastrointestinal sarcomas. *Ann Surg* 1987, 206: 706-710.
- <sup>15</sup> ROY M, SOMMERS SC. Metastatic potential of gastric leiomyosarcoma. *Path Res Pract* 1989, 185: 874-877.
- <sup>16</sup> LINDSAY PC, ORDONEZ N, RAAF JH. Gastric leiomyosarcoma: clinical and pathologic review of fifty patients. *J Surg Oncol* 1981, 18: 399-421.
- <sup>17</sup> CHANG E, ROSENBERG SA, GLOSSTEIN EJ, ANRUAIM KH. Sarcomas of the soft tissue. In: De Vita VT Jr, Helman SM, Rosenbare SA (eds.): *Cancer: principles and practice of oncology*. Lippincot JP, 3<sup>o</sup> edn., Philadelphia, 1989, pp. 1345-1398.
- <sup>18</sup> RANCHOD M, KEMPSON RL. Smooth muscle tumors of gastro-intestinal tract and retroperitoneum. *Cancer* 1977, 39: 255-262.
- <sup>19</sup> EVANS HL. Smooth muscle tumors of gastro-intestinal tract. *Cancer* 1985, 56: 2242-2250.
- <sup>20</sup> TSUSHIMA K, RAINWATER LM, GOELLNER JR. Leiomyosarcomas and benign smooth muscle tumors of the stomach; nuclear DNA patterns studied by flow cytometry. *Mayo Clin Proc* 1987, 62: 275-280.
- <sup>21</sup> LINOLI O. Carcinoma della prostata. Studio istologico del carcinoma della prostata in soggetti di età da 51 a 90 anni. Analisi di 1102 prostate ipertrofiche con la "step section technique" e rassegna della bibliografia. *Pathologica* 1986, 78: 277-308.
- <sup>22</sup> LINOLI O. Oncologia della prostata ipertrofica e studio della istogenesi del carcinoma. *Pathologica* 1993, 85: 57-78.
- <sup>23</sup> LINOLI O, CIPRIANI S. Tumori primitivi della tonaca muscolare dello stomaco. I, leiomioma classico. II, leiomioma cellulare. *Il Cesalpino* 1995, 9: 1-24.
- <sup>24</sup> STOUT AP, LATTES R. Tumors of the soft tissues. *Armed Forces Institut of Pathology*, Washington DC, 1966, p. 61, p. 132
- <sup>25</sup> KAY S, STILL WJS. A comparative electron microscopic study of a leiomyosarcoma and bizarre leiomyoma (leiomyoblastoma) of the stomach. *Am J Clin Path* 1989, 52: 403-413.

## RUOLO DELLA SCINTIGRAFIA TIROIDEA NELL'ITER DIAGNOSTICO DELLA PATOLOGIA NODULARE DELLA TIROIDE.

*Alfonso Baldoncini, Marco Agnolucci,  
Vania Rossi.*

*Azienda A.S.L. n.8 U.O. Medicina Nucleare.  
Direttore dott. Enrico Pesciullesi.  
Ospedale S. Donato. Arezzo*

### Riassunto

Nel periodo Luglio 1994-Gennaio 2000, abbiamo effettuato, presso il centro di Medicina Nucleare di Arezzo, 3500 esami scintigrafici della tiroide. L'indagine con radionuclidi ci ha permesso di classificare i pazienti, affetti da noduli tiroidei, in tre gruppi principali secondo l'aspetto funzionale delle nodulazioni: il 75% dei soggetti sono risultati affetti da formazioni "fredde", il 15% da formazioni "calde" e nel restante 10% si è riscontrata la coesistenza di entrambe le patologie. In base a tale classificazione abbiamo ritenuto opportuno proporre degli iter diagnostici differenziati, consigliando l'agoaspirazione ai soggetti portatori di noduli "freddi" prevalenti, e ricorrendo solo raramente a tale metodica per le formazioni "calde". La scintigrafia ha permesso inoltre di individuare quei soggetti affetti da patologia iperfunzionante, nei quali è preferibile il trattamento radiometabolico con  $^{131}\text{I}$ .

**Parole chiave:** scintigrafia tiroidea, noduli tiroidei, noduli freddi, noduli caldi, noduli a vario grado.

### Introduzione

La provincia di Arezzo è un'area geografica caratterizzata da elevata incidenza di patologia gozzigena, numerose sono quindi le persone che sviluppano noduli tiroidei. Dal mese di Luglio 1994 al Gennaio 2000, 3500 pazienti, con patologia tiroidea, sono stati inviati al centro di Medicina Nucleare di Arezzo per eseguire un esame scintigrafico della tiroide: in 3140 individui l'indagine radioisotopica ha permesso di tipizzare funzionalmente le nodularità pre-

senti, in calde o fredde. A nostro avviso classificare una lesione tiroidea in base all'aspetto funzionale è importante in quanto, diversi sono i protocolli diagnostici e altrettanto diverse le strategie terapeutiche da attuare. L'esame ecotomografico è fondamentale per studiare le caratteristiche morfologiche delle varie tumefazioni ghiandolari: si può, infatti, distinguere una formazione cistica da un nodulo solido, misurarne le dimensioni e, conseguentemente, seguirne l'evoluzione; tuttavia non esistono chiari segni ecografici in grado di discriminare un nodulo iperfunzionante da uno ipofunzionante. Anche con l'ecodoppler, non è sempre agevole distinguere i noduli autonomi (adenoma di Plummer) da altre formazioni solide<sup>1,10,11</sup>. I dosaggi degli ormoni tiroidei e del TSH sono sicuramente importanti nel definire la funzionalità delle nodularità clinicamente apprezzabili, tuttavia solo l'esame scintigrafico è in grado di fornirci indicazioni morfo-funzionali del parenchima ghiandolare per orientare il clinico sulle opportune strategie terapeutiche da adottare. La scintigrafia tiroidea, oltre a definire le varie tumefazioni in base alle caratteristiche funzionali, fornisce anche altre informazioni: è utile nell'identificare eventuale tessuto tiroideo ectopico (es. tiroide linguale), risulta di supporto per la diagnosi di agenesia ghiandolare e può dare informazioni sulle masse mediastiniche di incerta origine. In casi molto particolari e selezionati, è possibile, inoltre, combinare l'esame radioisotopico con manovre di soppressione (assunzione di T3) o di stimolazione: questi test farmacologici, anche se poco utilizzati, possono essere utili per una corretta diagnosi dif-

ferenziale fra noduli funzionanti o iperfunzionanti<sup>2</sup>. Utilizzando come isotopo il 99m-Tc, minima è la dose di radiazioni erogate al paziente e contenuto è il costo dell'esame. In un'area geografica, ove le tireopatie sono diffuse, riteniamo che la scintigrafia possa trovare una giusta collocazione in un corretto iter diagnostico<sup>3</sup>. Inoltre, considerando anche l'alta incidenza di noduli caldi, non va dimenticata la possibilità, in casi selezionati, di utilizzare la scintigrafia tiroidea quale esame propedeutico ad un'eventuale terapia radiometabolica con 131-I.

### **Materiali e metodi**

I pazienti inviati al centro di Medicina Nucleare di Arezzo per effettuare una scintigrafia tiroidea, nel periodo tra il Luglio 1994 ed il Gennaio 2000, sono stati 3500, di cui 2795 femmine e 705 maschi, di età compresa tra 17 e 90 anni e con età media di 58.6 anni (vedi tabella A). Quasi tutti i soggetti avevano eseguito un esame ecotomografico della tiroide ed un relativo dosaggio ormonale per valutarne la funzionalità. L'indagine scintigrafica è stata condotta mediante somministrazione endovenosa di 120-150 MBq di 99m-Tc sotto forma di Pertecnetato (TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>). L'acquisizione delle immagini è iniziata entro 10-20 minuti dall'iniezione del tracciante ed è stata eseguita con GAMMA CAMERA interfacciata a computer ed equipaggiata di collimatore U.H.R.. Per ogni paziente, in posizione supina, sono state eseguite due acquisizioni di 300.000 colpi ciascuna sulla regione anteriore del collo; un'immagine è stata registrata utilizzando un repere, opportunamente posizionato sul giugulo e comprendente la regione tiroidea, consentendo di valu-

tare con più precisione sede e dimensioni della ghiandola. Solo raramente si è fatto ricorso ad ulteriori proiezioni complementari (es. oblique o laterali) per meglio definire la topografia di eventuali noduli palpabili.

Tutti i pazienti, al termine dell'esame sono stati sottoposti a breve visita clinica per comparare le eventuali tumefazioni palpabili con la mappa scintigrafica.

### **Risultati**

Nel nostro studio, abbiamo classificato le lesioni focali tiroidee, clinicamente evidenti o segnalate all'esame ecografico, secondo le caratteristiche funzionali rilevate alla scintigrafia. 360 pazienti sono stati esclusi in quanto non affetti da patologia nodulare scintigraficamente rilevabile (tiroidite 125 casi, gozzo diffuso 200 casi, esame entro i limiti della norma 35 casi). La percentuale relativa ai vari tipi di nodulazione è stata quindi calcolata su un totale di 3140 individui (2565 femmine e 575 maschi). In base a quanto premesso, abbiamo suddiviso i quadri scintigrafici in tre gruppi: 1) presenza di soli noduli freddi 2) presenza di soli noduli caldi e 3) coesistenza di entrambe le noxae patologiche. I risultati relativi alla popolazione considerata, sono i seguenti: 2365 pazienti (1985 femmine e 380 maschi; età media 51 anni), pari a circa il 75%, presentavano solo nodulazioni fredde, 485 pazienti (345 femmine e 140 maschi; età media 66 anni), pari al 15%, sono risultati portatori di nodulazioni calde ed infine 290 pazienti (235 femmine e 55 maschi; età media 59 anni), pari circa al 10%, mostravano modularità a vario grado di funzionalità (vedi Tabelle B-D). Giova ribadire che le per-

centuali non si riferiscono al numero totale di noduli tiroidei presenti in un paziente ma al tipo di patologia focale prevalente (calda, fredda o mista) riscontrata nelle varie mappe scintigrafiche.

### Conclusioni

Come è possibile osservare dal grafico la percentuale maggiore di pazienti (età media pari a 51 anni; 84% donne e 16% uomini) risulta portatrice di noduli "freddi" (75%): tale dato sottolinea l'importanza della metodica scintigrafica quale esame utile a programmare in modo più razionale e corretto l'esame citologico. A nostro avviso, infatti, l'agoaspirato delle nodulazioni tiroidee dovrebbe essere sempre preceduto dall'indagine scintigrafica al fine di selezionare i quadri a prevalenza di aree fredde, dove l'incidenza di neoformazione maligna è sicuramente più alta (17%)<sup>4</sup> rispetto alle lesioni risultate "tiepide" alla scintigrafia (9%)<sup>5,6,7</sup> o addirittura alle nodulazioni calde (1-4%)<sup>5</sup>. A prescindere dal fatto se sia giusto o meno agoaspirare i noduli caldi, purché non in presenza di parenchima circostante funzionalmente soppresso, ribadiamo comunque l'utilità di eseguire, in prima istanza, l'indagine scintigrafica, come elemento di supporto alla diagnosi citologica. Non meno importante risulta, per il chirurgo, la valutazione del parenchima perilesionale. Dobbiamo considerare poi quel 25% della popolazione studiata che presenta scintigraficamente noduli caldi (unici o multipli). In questo caso l'indagine radioisotopica è importante principalmente per due motivi: 1) permette di valutare la funzionalità del parenchima perilesionale, elemento utile per i noduli freddi e, a maggior

ragione, per quelli caldi ove in molti casi si ha inibizione, totale o parziale, del parenchima extranodulare 2) aiuta a valutare, in pazienti selezionati in base al sesso ed all'età, un'eventuale terapia radiometabolica con <sup>131</sup>I<sup>8,9</sup>. Tale aspetto risulta di estrema importanza considerato che l'età media dei soggetti con nodulazioni "calde", giunti all'osservazione, è di 66 anni; nella nostra casistica inoltre le nodulazioni "calde" presentavano un'incidenza nel sesso maschile maggiore rispetto alla frequenza degli altri due tipi di patologia: 29% contro il 16% dei noduli "freddi" ed il 19% dei noduli "misti". (vedi Tabelle B-D). La somministrazione del radioalogeno non può prescindere dall'esame scintigrafico e dalla successiva curva di captazione che serve per calibrare meglio la dose da somministrare al paziente. Rimangono, infine, un 10% di gozzi cosiddetti "misti", per la coesistenza di nodulazioni sia calde sia fredde: questi quadri vanno valutati singolarmente in base alla prevalenza, sia funzionale sia morfologica, delle modularità ed inseriti negli schemi diagnostici sopra citati.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> R.Lagalla, G. Caruso, M.Romano et al.: "Eco-Color-Doppler nella patologia tiroidea". La radiologia Medica, 1993; 85: pp. 109-113.
- <sup>2</sup> G. Giusti, M. Serio: La Tiroide. In "Endocrinologia. Fisiopatologia e clinica" Firenze USES 1988: pp. 513-566.
- <sup>3</sup> M.Serio: "Protocolli diagnostici per endocrinopatie" Materiale illustrativo del dipartimento di sicurezza sociale della Regione Toscana. Firenze 1994: 27-34.
- <sup>4</sup> R. Musumeci: Principi di diagnostica oncologica. In "Manuale di oncologia medica" Milano MASSON 1990: pp. 63-106.
- <sup>5</sup> R. McLean, K. Endo: The role in the neck: the role of thyroid scanning. In "Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment". Churchill Livingstone 1994: pp.

Tabella A

NUMERO PAZIENTI	SESSO	RANGE ETA'
3140	2565 Δ (82%) 575 • (18%)	17-90

Tabella B

NODULI FREDDI	SESSO	ETA' MEDIA
2365 (75%)	1985 Δ (84%) 380 • (16%)	51

Tabella C

NODULI CALDI	SESSO	ETA' MEDIA
485 (15%)	345 Δ (71%) 140 • (29%)	66

Tabella D

NODULI A VARIO GRADO	SESSO	ETA' MEDIA
290 (10%)	235 Δ (84%) 55 • (16%)	59

• donne; Δ uomini

667-675.

<sup>6</sup> M. W. Ascraft, A. J. Van Herle: "Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine-needle aspiration" *Head Neck Surg.*3: 297-322.

<sup>7</sup> DS Ross: "Evaluation of the thyroid nodules" *J.N.M.* 1991; 32: pp. 2181-2192.

<sup>8</sup> I. Klein, D. V. Becker, G.S. Levey: "Treatment of hiperthyroid disease" *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: pp. 281-288.

<sup>9</sup> D.R. Becker: Radioactive iodine (131I) in the treatment of hiperthyroidism. In "Thyroid diseases" Pergamon Press Parigi 1982: pp. 145-158.

<sup>10</sup> A. Misha, Sk. Misha: Thyroid nodules in Greve's dis-

ease: implication in an endemically iodine deficient area. *J.Postgrad Med.* 2001 Oct-Dec; 47 (4): pp 244-7

<sup>11</sup> AR. Hermus DA. Huysman: Diagnosis and therapy of patients with euthyroid goiter. *Ned. Tijdschr. geneesk* 2000 Aug 19;144 (34): pp 1623-7

*Per comunicazioni:*

*Dr. Baldoncini Alfonso*

*U.O. Medicina Nucleare*

*Ospedale S.Donato Arezzo.*

*Tel. 0575/305969 Fax. 0575/305895*

*E-mail: medicina.nucleare@usl8.toscana.it*

## LA DONAZIONE D'ORGANI E TESSUTI: PRIMI RISULTATI IN AREZZO E PROVINCIA

*Dottoressa Gabriella Rossi Coordinatore donazione e trapianto USL 8 Arezzo*

*Dottoressa Lia Patrussi dirigente medico di I livello U.O Anestesia e Rianimazione vice-coordinatore donazione e trapianto USL 8 Arezzo*  
*Ilario Lancini infermiere professionale coordinamento donazione e trapianto*

### Riassunto

Il trapianto d'organo, in alcune patologie è l'unica terapia possibile e la sensibilizzazione del personale sanitario e della popolazione è il primo programma di promozione per la salute.

Nella nostra realtà provinciale esistono le premesse di una buona disponibilità nei confronti della donazione d'organi e dei tessuti, ma l'obiettivo è di poter rispondere sempre più alle liste d'attesa di migliaia di pazienti a rischio di vita e far sì che la popolazione possa scegliere o rifiutare la donazione in piena libertà e consapevolezza.

### Parola Chiave:

Sensibilizzazione, donazione, trapianto.

### Introduzione

La donazione d'organi e tessuti è divenuta in questi ultimi anni argomento di grandi discussioni, soprattutto in base alla verifica della notevole discrepanza tra richiesta di trapianto e la risposta avuta: basti pensare che nel 2001 degli 8.500 pazienti in lista d'attesa solo 2.620 sono stati trapiantati.

Numerose sono le riflessioni in corso che chiamano in gioco non solo le innovazioni mediche e scientifiche, ma anche l'etica e non a caso la bioetica è tema d'incontri e dibattiti che hanno largo spazio sui mass-media locali e nazionali. Per affrontare la tematica del trapianto è fondamentale rispondere a tre domande: cosa si dona, come si dona

e chi dona? In modo da definire i caratteri e le modalità con le quali i trapianti vengono ad essere effettuati, superando pregiudizi saldamente radicati, che hanno frenato la sensibilizzazione verso quest'atto d'estrema solidarietà.

Per trapianto s'intende "la sostituzione di un organo malato e non più funzionante con un organo sano prelevato da un donatore" e in alcune situazioni patologiche rappresenta l'unica possibilità di sopravvivenza. La legge regolamenta con precisione le modalità della donazione. (tab. 1)

Non solo gli organi possono essere prelevati e trapiantati ma anche i tessuti. (tab. 2)

I trapianti d'organo attualmente eseguiti sono: cuore, polmone, rene, fegato, pancreas e intestino.

Donatori d'organo sono i pazienti in morte cerebrale, quindi con cuore battente, ricoverati nelle rianimazioni.

I tessuti prelevati sono cornee, cuore per valvole, segmenti vascolari, tessuto osseo e legamenti, tessuto cutaneo.

Donatori di tessuti sono tutti i pazienti deceduti per arresto cardiaco.

L'accertamento di morte nei pazienti in sospetta morte cerebrale, in base al DPR n° 582 del 22 agosto 1994 è effettuato dalla CAM (commissione accertamento di morte cerebrale) costituita da un Medico legale, un Neurofisiopatologo, un Rianimatore che per 6 ore in una persona adulta, tramite indagine strumentale (EEG) e l'esame clinico valutano l'effettivo stato di morte cerebrale.

Nei pazienti deceduti per arresto cardiaco l'accertamento di morte si effettua tramite ECG della durata di 20 minuti.

Criteri d'idoneità per il potenziale donatore d'organi e tessuti sono: l'età e l'e-

clusione di precise patologie. (tab. 3)  
 Patologie principali che controindicano il prelievo d'organi e tessuti sono: i tumori (per il prelievo di cornee sono controindicazione solo i tumori dell'occhio e quelli ematologici), HIV, epatiti virali, setticemia.

### Risultati

In Arezzo e provincia l'organizzazione della donazione come lavoro di squadra, tramite il coordinamento donazione e trapianti con sede nell'ospedale San Donato, è iniziata nel 1997 ed ha permesso di svolgere un programma di sensibilizzazione della popolazione ottenendo sempre maggiori consensi e di concretizzare la possibilità di accogliere una donazione di organi e tessuti nei nostri ospedali. Inoltre dal 1999, grazie all'equipe aretina d'oculistica di cui è responsabile il Dr. A. Romani, nel nostro ospedale è effettuato il trapianto di cornee.

Valutando il rapporto tra ricoveri-decessi-numero donazioni di un anno vediamo che in Arezzo la percentuale dei consensi alla donazione è la più alta seguita a ruota dal Casentino e poi dalle altre vallate. (tab. 4)

Le donazioni riguardano prevalentemente le cornee ormai con grossa disponibilità da parte della popolazione, buono anche il consenso per il prelievo di tessuti, mentre per gli organi abbiamo ancora strada da percorrere.

Infatti, vediamo nella prossima tabella (tab. 5) il n° di prelievi effettuati, di cui il multi organo è nettamente all'ultimo posto. Confrontando la nostra realtà con quella Toscana-Italiana e Spagnola (dove è iniziato il modello organizzativo tramite il coordinamento donazione e trapianti) vediamo: (tab. 6).

La Toscana ha dunque una media molto superiore a quella italiana, ma la nostra provincia ha una percentuale di poco superiore alla media nazionale.

### Conclusioni

L'insegnamento dell'esperienza di Arezzo in questi anni conferma che i risultati possono essere raggiunti creando un ambiente positivo e favorevole alla donazione negli ospedali tra il personale medico e sanitario e nel territorio. Il personale medico e sanitario è chiamato a svolgere un'azione di testimonianza e di promozione della donazione durante la loro attività professionale e come cittadini in grado di fare una scelta libera e consapevole al fine di far crescere la cultura della donazione indispensabile per dare risposta a chi è in attesa di trapianto.

### Bibliografia

<sup>1</sup> S. ARDIS, M. MARCUCCI. Accertamento di morte nella donazione di cornee. Cenni sugli aspetti legali e di comunicazione. La donazione di cornee. Manuale multimediale del corso. Regione Toscana, 1999.

<sup>2</sup> GOMEZ MARINERO P., SANTIAGO GUERVOS C., MONINO MARTINEZ A. Consenso personale e familiare alla donazione. Manuale del corso il coordinamento della donazione di organi e tessuti. Viareggio, 27 settembre 1998.

<sup>3</sup> MARCUCCI M. ARDIS S.. Il modello organizzativo toscano per la donazione di organi e tessuti. Manuale per coordinatori "Attualità nella diagnosi di morte encefalica e nel mantenimento del donatore di organi" Montecatini Terme 14 novembre 1999.

<sup>4</sup> MATE SANZ R., MIRANDA B.. Coordinacion y Trasplantes: El modelo Espanol. Grupo Aula Medic. 1995. Madrid.

<sup>5</sup> MATE SANZ R.. "Documento Espanol de Consenso sobre extracion de organos de donantes en asistolia". Nefrologia 16: supp 48-53 1996.

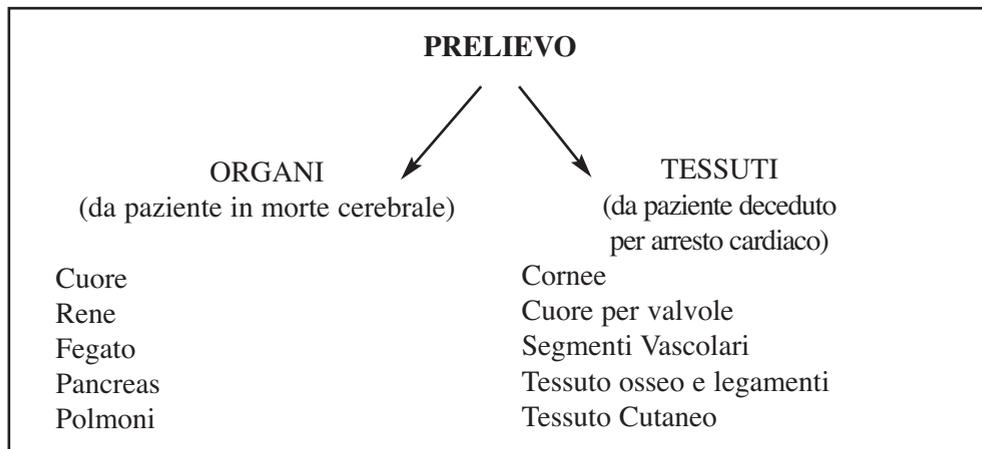
*Per la corrispondenza:*

*Dott.ssa Lia Patrussi*

*loc. Battifolle Mezzacollina, 11-52040 (AR) tel. 0575-363766 E-mail lia.patrussi@tin.it*

**Tab. 1: Donazione di organi e tessuti, regolamentata dalle seguenti Leggi:**

- 1 Aprile 1999 n. 91
- 12 Agosto 1993 n. 301
- Decreto 22 Agosto 1994 n.582
- 29 Dicembre 1993 n.578



Tab. 2

<b>Limiti d'età del donatore multiorgano</b>	
Cuore	40/45 anni
Fegato	non ci sono limiti
Rene	non ci sono limiti
Pancreas	45 anni
Polmoni	55 anni
Intestino	45 anni
<b>Limiti d'età del donatore di tessuti</b>	
Cornee	dopo i 3 anni non esistono limiti d'età
Valvole cardiache	tra i 15 e i 60 anni
Segmenti vascolari	tra i 18 e i 45 anni
Tessuto osseo e legamenti	tra i 15 e i 65 anni
Tessuto Cutaneo	tra i 14 e i 75 anni

Tab. 3

ZONA	Posti Letto	Decessi	N° Donazioni	% Donazioni
Arezzo	515	763	204	37
Casentino	73	157	49	32
Valdarno	245	477	51	9
Val Tiberina	103	184	15	12
Val di Chiana	91	64	3	2
ANNO 2000				

Tab. 4

PRELIEVI COMPLESSIVI NELL'USL 8		
ANNO	2000	2001
CORNEE	322	392
CUORE PER VALVOLE	11	20
TESSUTO OSSEO	12	19
TESSUTO CUTANEO	12	17
MULTI ORGANO	6	4

Tab. 5

ANNO 2000

PMP = tasso di donazione d'organi per 1.000.000 d'abitanti

SPAGNA	33,9 PMP		
ITALIA	15,2 PMP	TOSCANA	26,2 PMP
AREZZO	19,9 PMP	(AREZZO 2001	13,0 PMP)

Tab. 6

## IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA LUSSAZIONE SPONTANEA ISOLATA DELLA SECONDA METATARSO-FALANGEA

*Guido Scoccianti,  
Salvatore Aldo Conti, Marco Bardelli*

*Regione Toscana - A.S.L. 8 Arezzo  
Presidio di Montevarchi  
U.O. Ortopedia e Traumatologia*

Poster presentato al 26° Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina e Chirurgia del Piede, Montecatini Terme (PT)  
25-27 maggio 2000

### Riassunto

La lussazione della seconda metatarsofalangea è una delle cause più frequenti di metatarsalgia. Gli Autori presentano i risultati a distanza di 118 interventi di riduzione cruenta della II metatarsofalangea + artrodesi dell'interfalangea prossimale in 95 pazienti con follow-up medio di oltre 5 anni: 58 pazienti sono stati sottoposti a esame clinico e 37 a intervista telefonica.

Il risultato soggettivo era soddisfacente nel 78% dei casi, con scomparsa completa della metatarsalgia nel 49,2% e scomparsa o riduzione della callosità nel 72,2%. Un trasferimento della metatarsalgia era presente nel 16,7% dei casi. La maggior parte dei pazienti presentava una rigidità della metatarsofalangea.

I risultati ottenuti appaiono soddisfacenti. La frequenza però di recidiva, sia pur asintomatica, della lussazione (29% dei casi sottoposti a esame radiografico) rende necessario associare all'intervento descritto una osteotomia metatarsale distale quando la lussazione sia inveterata e siano presenti alterazioni strutturali dei capi articolari, che rendono instabile la riduzione.

**Parole chiave:** Metatarsalgia - Lussazione metatarso-falangea - Dito a martello - Chirurgia piede

### Introduzione

La sub-lussazione dorsale in carico o la lussazione franca della falange prossimale del 2° dito sul metatarsale è una delle cause più frequenti di metatarsal-

gia II.

Tale alterazione si presenta spesso associata ad una patologia del I raggio (alluce abdotto, alluce valgo-abdotto, ecc.) e può essere senza deformità a carico del dito oppure con deformità in griffe prossimale. In questa seconda evenienza può non esserci sovvertimento morfologico delle componenti la seconda metatarso-falangea se la lesione è recente, oppure, nelle lesioni inveterate, si può avere una incongruenza dei capi articolari a causa dell'osteofitosi che si viene a formare dorsalmente sulla metafisi distale del secondo metatarsale, del maggior abbassamento della testa metatarsale e della deformità cosiddetta 'a dorso d'asino' della epifisi prossimale della prima falange.

A nostro avviso il trattamento chirurgico varia proprio in base all'anatomia patologica.

Se infatti non c'è la deformità del dito, evenienza ben più rara con un rapporto di 3-4 su 100, ricorriamo all'incavigliamento della seconda testa metatarsale secondo la tecnica di Regnaud<sup>(1)</sup>.

Se c'è la deformità in griffe prossimale senza alterazione dei capi articolari e quindi trattasi di lesione recente, con buona congruenza tra epifisi metatarsale e base della falange, preferiamo eseguire l'intervento di riduzione cruenta della lussazione e artrodesi dell'interfalangea prossimale con infibulo endomidollare mediante filo di Kirschner 1.4, che tiene ridotta in posizione ottimale la seconda metatarso-falangea.

Quando invece vi è un'incongruenza articolare, tipica delle lesioni inveterate, eseguiamo la riduzione cruenta della metatarso-falangea e artrodesi dell'interfalangea prossimale come sopra

detto, associandovi una osteotomia metatarsale secondo Wolf<sup>(2)</sup> previa cheiloplastica.

Con il presente studio abbiamo voluto valutare i risultati a distanza dell'intervento di riduzione cruenta della metatarso-falangea non associato a osteotomia metatarsale.

### **Note di tecnica chirurgica**

Tramite un'incisione longitudinale mediana in corrispondenza della seconda metatarso-falangea allungata distalmente fino alla falange intermedia del 2° dito, si esegue tenotomia dell'estensore in corrispondenza dell'interfalangea prossimale e sua disinserzione in senso disto-prossimale fino a visualizzare completamente la capsula articolare della seconda metatarso-falangea.

Si esegue quindi incisione longitudinale dorsale della capsula e suo release mediale e laterale con eliminazione delle aderenze fra placca plantare e testa metatarsale mediante uso di strumento smusso.

Nei casi in cui risulti necessario, si effettua una cheiloplastica. Si esegue quindi la riduzione della lussazione valutando la congruenza articolare.

Effettuata la resezione dei condili distali della falange prossimale e condrectomia della faccetta articolare della base della falange intermedia, si inserisce a livello dell'interfalangea prossimale un filo di Kirschner endomidollare transcutaneo inizialmente in senso prossimo-distale dalla porzione prossimale della falange intermedia, dove è stata eseguita la condrectomia, fino a fuoriuscire dalla cute della falange distale; da qui, rimontato sul trapano, mentre la metatarso-falangea viene manualmente tenu-

ta in posizione ridotta, il filo viene quindi fatto scorrere in senso disto-prossimale per fissare la riduzione stessa.

Si esegue infine reinserzione del tendine estensore che se eccessivamente corto può essere allungato mediante incisione marginale a L, mantenendo la continuità distale e suturando il margine libero ribaltato. La sutura cutanea è intradermica.

### **Materiale e metodo**

Presso l'Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia dell'Ospedale di Montevarchi (AR) dall'ottobre 1991 al dicembre 1997 sono stati eseguiti 187 interventi di riduzione cruenta per lussazione spontanea della II metatarso-falangea e stabilizzazione con filo di Kirschner in 153 pazienti, avendo eseguito 34 casi bilaterali.

Abbiamo potuto valutare l'esito a distanza di 118 interventi in 95 pazienti (pari al 63,1% dei casi effettuati in tale periodo) con un follow-up medio di oltre 5 anni (65,4 mesi; minimo 24, massimo 98).

Al follow-up abbiamo potuto riesaminare clinicamente 58 pazienti (72 interventi), mentre i restanti 37 (46 interventi) sono stati sottoposti ad un'intervista telefonica.

In 114 dei 118 casi era stato eseguito anche un tempo chirurgico a carico del primo raggio per la presenza di alluce valgo. Si è trattato di intervento di Regnaud in 107 casi, intervento di Keller in 4 casi e artrodesi della prima metatarso-falangea in 3 casi.

Il lato interessato è stato in 43 casi il destro, in 29 il sinistro, mentre nei restanti 23 casi l'intervento è stato eseguito bilateralmente.

L'età media al momento dell'intervento era di 63,6 anni (min. 51, max. 77). In nessun caso il paziente era già stato sottoposto a precedenti interventi sul secondo raggio.

Al follow-up clinico tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione secondo la scheda proposta dalla American Orthopaedic Foot and Ankle Society<sup>(3)</sup>, basata su parametri relativi a dolore, limitazione funzionale, motilità articolare, presenza di callosità e allineamento.

In 48 casi abbiamo potuto anche effettuare al follow-up due radiografie del piede sotto carico.

I pazienti sottoposti a follow-up telefonico hanno risposto ad una serie di domande corrispondenti alla parte soggettiva della scheda della A.O.F.A.S..

## Risultati

Dal punto di vista soggettivo al follow-up in 92 casi su 118 (78%) il paziente si dichiarava molto soddisfatto (31,4%) o soddisfatto (46,6%); in 26 casi il paziente si dichiarava insoddisfatto per persistenza o peggioramento dei sintomi (22%).

La metatarsalgia al follow-up risultava completamente assente in 58 casi (49,2%), presente in modo lieve e saltuario in 39 (33%), presente in modo moderato e quotidiano in 21 (17,8%); in nessun caso il dolore era grave e costante.

Per quanto riguarda l'utilizzo di calzature, nel 51,7% dei casi il paziente portava calzature normali, nel 44,1% scarpe comode ma di serie talvolta con plantare, nel 4,2% scarpe su misura.

Per quanto riguarda i 72 casi (58 pazienti) sottoposti a esame clinico, abbiamo

rilevato che le callosità nella sede iniziale della metatarsalgia erano scomparse in 13 casi (18%), erano ancora presenti ma diminuite e asintomatiche in 39 casi (54,2%), presenti e sintomatiche in 20 pazienti (27,8%).

Il punteggio post-operatorio secondo la scheda di valutazione utilizzata (valore minimo 0 e massimo 100) è risultato in media di 73.

Nella maggior parte dei casi (61 su 72) era evidenziabile all'esame obiettivo una rigidità della metatarso-falangea operata di entità moderata (52 casi pari al 72,2% del totale) o grave (9 casi pari al 12,5%).

Dal punto di vista clinico abbiamo nei 72 casi rilevato una instabilità (di grado variabile) evidenziabile all'esame obiettivo nel 40,3% dei casi (n=29).

In 12 casi abbiamo riscontrato un trasferimento della metatarsalgia (16,7%).

All'esame radiografico, effettuato su 48 casi, abbiamo riscontrato una recidiva di lussazione completa in 14 pazienti (29,2% dei pazienti sottoposti a esame radiografico); è da notare che solo 4 di questi si dichiaravano insoddisfatti del risultato dell'intervento.

## Conclusioni

La lussazione isolata spontanea della seconda metatarso-falangea, quasi sempre associata ad una insufficienza del primo raggio e più raramente a sé stante, rimane a tutt'oggi una patologia problematica dal punto di vista del trattamento chirurgico a causa delle frequenti recidive<sup>(4,5,6,7,8)</sup>.

Nei rari casi di lussazione senza deformità del dito è stato da noi eseguito con successo l'intervento di incavigliamento della seconda testa metatarsale senza

però arretrarla eccessivamente per evitare un trasferimento della metatarsalgia sul terzo raggio.

Nella lussazione recente con deformità in griffe prossimale del dito si assiste ad una congruenza articolare conservata, per cui è possibile eseguire con buona probabilità di successo l'intervento da noi descritto che assicura una riduzione stabile nel tempo e un risultato clinico soddisfacente.

Nella lussazione inveterata con deformità in griffe prossimale del dito si può verificare un'alterazione morfologica 'a dorso d'asino' della base della falange, un maggior abbassamento della testa metatarsale e soprattutto comparsa di osteofiti dorsalmente alla metaepifisi per cui la riduzione cruenta è sicuramente instabile con possibile recidiva.

Anche se la recidiva della lussazione spesso non è associata ad un risultato soggettivamente insoddisfacente per il paziente (grazie probabilmente ad una ridotta instabilità e ad una risoluzione della deformità dell'interfalangea prossimale), in questi casi può essere indicato anche un tempo osseo a carico del metatarsale in modo da ricreare una situazione biomeccanica più favorevole. Per queste considerazioni e in base anche all'esperienza acquisita dai risultati della casistica presentata, negli ultimi due anni preferiamo associare alla cheiloplastica e al release mediale e laterale della capsula articolare una osteotomia distale a cuneo con base dorsale secondo Wolf, sollevando dorsalmente la seconda testa metatarsale da 2 a 5 millimetri e infibulando, con il filo di Kirschner da 1,4 percutaneo, l'epifisi deruotata, in modo che il filo, dopo aver incluso la testa, sia infisso nel canale

midollare del secondo metatarsale. Il filo viene rimosso come sempre dopo 25 giorni.

In questo modo il rischio di instabilità e di recidiva della lussazione è minore, grazie alla correzione non solo a carico dei tessuti molli ma anche dei capi ossei. I risultati fino ad ora ottenuti sono incoraggianti.

Per quanto riguarda la rigidità post-operatoria del segmento, spesso lamentata dai pazienti, difficilmente essa può essere eliminata. Come affermato da Mann e Coughlin<sup>(9)</sup>: "cercare di ridurre l'articolazione metatarso-falangea e nello stesso tempo mantenere la normale motilità è difficile se non impossibile da ottenere; l'obiettivo del trattamento chirurgico è quello di creare un'artrofibrosi a livello della metatarso-falangea; la fibrosi cicatriziale che si verifica a seguito dell'intervento tende a determinare una stabilità della metatarso-falangea, ma il prezzo da pagare è la riduzione della motilità articolare, che deve essere spiegata al paziente prima dell'intervento".

#### Bibliografia

- <sup>1</sup> Regnauld B.: *Techniques Chirurgicales du Pied*. 1974, Masson, Paris, pp. 47-51.
- <sup>2</sup> Wolf M.D.: Metatarsal osteotomy for the relief of painful metatarsal callosities. *J Bone Joint Surg* 1973; 55-A: 1760-1762.
- <sup>3</sup> Kitaoka H.B., Alexander I.J., Adelaar R.S., Nunley J.A., Myerson M.S., Sanders M.: Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int* 1994; 15: 349-353.
- <sup>4</sup> Cameron H., Fedorkow D.: Revision rates in forefoot surgery. *Foot Ankle* 1983; 3: 47-49.
- <sup>5</sup> Fortin P.T., Myerson M.S.: Second metatarsophalangeal joint instability. *Foot Ankle Int* 1995; 16: 306-312.
- <sup>6</sup> Rochwerger A., Launey F., Piclet B., Curvale G., Groulier P.: Instabilité et luxation statiques de la 2<sup>e</sup> articulation métatarso-phalangienne – Analyse comparative de deux modalités thérapeutiques différentes. *Revue*

Chir Ortop 1998; 84: 433-439.

<sup>7</sup> Jarde O., Havet E., Tran Van F., Vives P.: L'ostéotomie sous-capitale selon Gauthier dans le traitement de la luxation métatarso-phalangienne du deuxième rayon a propos de 44 cas avec un recul de 5 ans. Acta Ortop Belg 1999; 65: 503-509.

<sup>8</sup> Trnka H., Möhlbauer M., Zettl R., Myerson M.S., Ritschl P.: Comparison of the results of the Weil and Helal Osteotomies for the treatment of metatarsalgia secondary to dislocation of the lesser metatarsophalan-

geal joints. Foot Ankle Int 1999; 20: 72-79.

<sup>9</sup> Mann R.A., Coughlin M.J.: Lesser-toe deformities. In Jahss: Disorders of the foot and ankle – medical and surgical management, W.B. Saunders, Philadelphia, 1991, pp. 1205-1228.

*Per corrispondenza: Dr. S.A. Conti  
U.O. Ortopedia e Traumatologia  
Osp. di Montevarchi  
via Pascoli, 44 - 52025*



*Fig. 1:*

*Uomo di 52 anni affetto da lussazione della II metatarsofalangea con griffe prossimale e alluce valgo.*

*A- B) quadro preoperatorio*

*C - D) quadro radiografico a 2,4 anni dall'intervento di riduzione cruenta della MF e artrodesi IFP + correzione alluce valgo secondo Regnaud*

*Risultato clinico e soggettivo ottimo.*



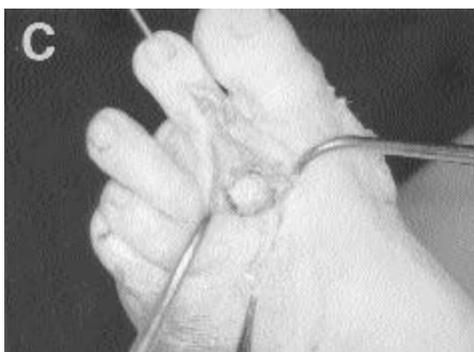
*Fig. 2:*  
*Tecnica che attualmente preferiamo nei casi di lussazione inveterata della MF con alterazioni morfologiche dei capi articolari: riduzione cruenta mediante release dei tessuti molli associata a osteotomia metatarsale (secondo Wolf) e infibulo endomidollare.*

*A) quadro preoperatorio*

*B) artrodesi interfalangea prossimale*

*C) stabilizzazione con filo di Kirschner dopo riduzione con release dei tessuti molli e osteotomia metatarsale distale*

*D) quadro clinico a intervento ultimato*



## LA GESTIONE DEL MALATO CRITICO SUL TERRITORIO

*Alberto Guasconi*  
 Servizio Emergenza Territoriale  
 A.USL 7 Siena - Tel. 0577 585985

### Riassunto

L'urgenza in ambiente non ospedalizzato presenta delle difficoltà particolari che ad un primo esame teorico non si rilevano facilmente. Questo significa che nonostante il fiorire di una vasta letteratura sulla Medicina d'Emergenza (di provenienza soprattutto statunitense) e nonostante la preparazione del professionista, una situazione urgente fuori dall'ospedale può porre non di rado di fronte a situazioni impreviste.

Difficilmente, infatti, data l'enorme quantità di variabili coinvolte, si presenteranno casi completamente sovrapponibili.

Si è cercato di dare un quadro generale sulle tipologie classiche di urgenza (traumi, stradali e non; urgenze cardiologiche; urgenze neurologiche; intossicazioni e avvelenamenti, procurati e non procurati; urgenze respiratorie; allergie; urgenze miste), e di fare un cenno anche all'eventuale emergenza legata agli attuali eventi internazionali, di pertinenza della cosiddetta Medicina NBC (Nucleare Batteriologica Chimica).

**Parole chiave:** emergenza medica territoriale

### Introduzione

L'urgenza in ambiente non ospedalizzato presenta delle difficoltà particolari che ad un primo esame teorico non si rilevano facilmente. Questo significa che nonostante il fiorire di una vasta letteratura sulla Medicina d'Emergenza (di provenienza soprattutto statunitense) e nonostante la preparazione del professionista, trovarsi in una situazione urgente fuori dall'ospedale pone problemi nuovi o in precedenza scarsamente considerati. Difficilmente, infatti, data l'enorme quantità di variabili coinvolte, si presenteranno casi completamente sovrapponibili.

Cercando comunque di schematizzare,

si può affermare che esistono le seguenti tipologie di urgenza:

- traumi (stradali e non);
- urgenze cardiologiche;
- urgenze neurologiche;
- intossicazioni e avvelenamenti (procurati e non procurati);
- urgenze respiratorie;
- allergie;
- urgenze miste.

Il primo fattore da tenere ben presente nell'affrontare queste problematiche è il tempo, poiché ad esempio la stessa patologia in fase precoce può risultare più facilmente controllabile rispetto ai momenti successivi della sua evoluzione. Questo significa che il medico deve poter accedere al malato in un tempo più breve possibile (secondo i protocolli internazionali non si dovrebbero superare i 20 minuti), per cui è necessario considerare le caratteristiche del territorio sia per la scelta dell'ubicazione dei punti d'Emergenza sia per il tipo di mezzi di cui poter disporre, in quanto molto spesso la sopravvivenza di un paziente dipende, appunto, dal cosiddetto "accesso precoce".

Pur essendo difficile schematizzare interventi che vadano bene per tutti i casi, in circostanze di emergenza è spesso di capitale importanza che il medico si ponga nell'ottica di avere come obiettivo primario il sostegno delle funzioni vitali del paziente, e in questo senso risulta sempre importante disporre di un accesso venoso per poter fare terapia, cosa che pur sembrando banale non sempre è facile.

Riuscire ad inquadrare bene la patologia è determinante solo nel caso in cui un'eventuale attesa possa compromettere la situazione e/o gli interventi successivi.

Una valutazione del fattore tempo diviene, quindi, fondamentale anche qualora, nella possibilità di un accesso rapido in Ospedale (5 min.), si tratterà di decidere se è da privilegiare un trasferimento immediato del paziente per poterlo assistere in condizioni ambientali più adeguate o se, in previsione di un eventuale peggioramento del suo stato pur in un così breve lasso di tempo, sia meglio intervenire sul posto.

Esistono comunque anche punti d'Emergenza che si trovano a un'ora o più dal più vicino Ospedale, e in questi casi è allora indispensabile "fare terapia".

Sempre cercando di schematizzare, prendiamo in esame ciascuna delle patologie citate.

### **Traumi (stradali e non)**

Secondo molti l'urgenza più difficile da trattare è il trauma<sup>(2)</sup>, poiché spesso non è facile accedere al malato o ai malati (considerando, peraltro, che normalmente vi è un solo sanitario, mentre possono esservi anche più traumatizzati) e inquadrare bene l'entità del danno e la sua possibile evoluzione. Le complicanze più temibili sono in questo caso le eventuali rapide evoluzioni peggiorative neurologiche e soprattutto le emorragie interne non individuate tempestivamente.

Un fattore di cui il sanitario deve tenere conto al momento dell'arrivo sulla scena, è la posizione del paziente traumatizzato o la possibilità di un suo già avvenuto spostamento da parte di primi soccorritori non esperti, che purtroppo spesso anche senza una reale necessità, possono averlo esposto a manovre non corrette. Peraltro, il principio molto

semplice del mantenimento in asse del rachide, necessario per non creare danni neurologici, può risultare all'atto pratico abbastanza difficoltoso soprattutto nel caso di incidenti stradali, che possono richiedere complesse manovre di accesso ed estricazione dagli automezzi. In genere questo tipo di manovre è standardizzato in modo da prevedere ogni ipotizzabile situazione dinamica, e sono di notevole aiuto strumenti come stecobende per gli arti e la spinale da inserire alle spalle del traumatizzato da usare prima di posizionarlo sulla barella spinale vera e propria, ma non di rado deve essere affrontato anche l'imprevisto. Importanti sono le manovre di estrazione del casco nei traumi con motocicli, per le quali è prevista la presenza di due soccorritori e una sequenza ben precisa di movimenti sincronici che questi devono effettuare.

Un cenno a parte merita il trattamento del trauma cranico, poiché l'asintomaticità non garantisce l'assenza di patologia. Sono appunto quei traumi cosiddetti "da pugile", in cui il paziente dopo un'iniziale perdita di coscienza, pare recuperare completamente, per poi entrare in coma dopo un periodo di tempo variabile, per il progressivo aumento della pressione intracranica da sviluppo di ematomi con possibile erniazione dell'uncus. Risulta, infine, di primaria importanza l'accesso venoso rapido per prevenire e trattare l'eventuale shock spinale, e la terapia con mannitolo per i traumi cranici. Riguardo ai traumi toracici, un caso raro ma temibile è quello del pneumotorace a valvola, che spesso deve essere trattato rapidamente sul posto, con la decompressione dei polmoni attraverso l'agocannula

inserita nello spazio pleurico tra V e VI spazio intercostale. Determinante diviene la rapidità diagnostica, che però non sempre è facile.

Altra emergenza che può presentarsi nel traumatizzato è il tamponamento cardiaco, che purtroppo spesso nonostante l'uso di salvavita risulta mortale, per l'impossibilità di procedere sul posto ad un drenaggio pericardico.

### **Urgenze cardiologiche**

Oltre all'aspetto relativo all'evento traumatico cardiaco appena visto, il medico d'Emergenza si trova ad affrontare anche urgenze cardiologiche non traumatiche, per le quali pur avendo a disposizione una strumentazione diagnostica sufficientemente precisa, farmaci salvavita e un defibrillatore, risulta comunque fondamentale l'accesso precoce. Una delle patologie più frequenti da affrontare è l'infarto miocardico, per il quale il fattore tempo è certamente decisivo. La diagnosi, eccettuati i casi con ECG suggestivo, non sempre è facile, e spesso, soprattutto negli infarti inferiori e posteriori, si può fare solo presuntiva, da confermare poi in PS. Può essere importante somministrare Aspirina per os (150-300 mg, secondo IRC), instaurare una terapia e.v. con nitroderivati se la pressione lo consente, e porre il paziente sotto O<sub>2</sub>. Nel caso d'intensa sintomatologia algica è utile la somministrazione di morfina (5 mg ripetibili) che allevia peraltro anche il senso di fame d'aria. E' necessario avere a disposizione 1 fiala di Naloxone per fronteggiare prontamente una possibile e temibile depressione del centro bulbare respiratorio. Durante il trasporto sarà cura del sanitario monitorare il

paziente con misurazioni frequenti della PA, ECG e osservazione delle variazioni cliniche delle sue condizioni. Se però la pressione, come spesso avviene, è molto bassa, la somministrazione di nitroderivati può essere pericolosa ed è quindi da sconsigliare. Meglio, in tal caso, limitarsi ad incannulare una vena in attesa del trasporto in Ospedale.

Altro grande capitolo è quello delle aritmie, per le quali esistono alcuni farmaci di emergenza da utilizzare differenzialmente nel caso che si tratti di problemi di pompa, frequenza o volume. Esistono protocolli di trattamento per le bradiaritmie e per le tachiaritmie, che ovviamente vanno adattati a seconda delle esigenze del caso<sup>1-5</sup>.

Un cenno a parte meritano le indicazioni all'uso del defibrillatore. Secondo le tabelle internazionali i ritmi che devono essere defibrillati sono: la tachicardia ventricolare con o senza polso e la fibrillazione ventricolare. Riguardo alla PEA (attività elettrica senza polso) i pareri non sono concordi: alcuni autori indicano come trattamento primario il massaggio cardiaco, altri la defibrillazione. In caso di asistolia la defibrillazione è ritenuta una manovra inutile, potenzialmente dannosa, ed è d'elezione il massaggio.

La potenza espressa in Joule di defibrillazione deve essere crescente (150-200-360 J.) fino all'efficacia, e la manovra va accompagnata con la respirazione assistita a mezzo di Ambu a paziente possibilmente intubato e con la somministrazione di adrenalina oppure di atropina in caso d'insuccesso della prima. E' senz'altro importante intervenire con le tecniche di rianimazione come il massaggio o la respirazione<sup>4</sup>.

### Urgenze neurologiche

Le emergenze neurologiche non traumatiche (le traumatiche sono trattate al precedente punto sui traumi) comprendono le ischemie e le emorragie cerebrali. In questo caso si ricorre alla O2 terapia e alla terapia e.v. con mannitolo con l'eventuale somministrazione di Aspirina o Ticlopidina per os nelle ischemie, se il malato è collaborante. Dal punto di vista diagnostico questo tipo di patologie offrono minori difficoltà di altre, anche perché spesso si tratta di pazienti recidivi. Pur tuttavia può esistere una sintomatologia sfumata in cui la diagnosi differenziale tra ischemia ed emorragia cerebrale è difficile.<sup>6</sup>

### Intossicazioni e avvelenamenti

L'avvelenamento da sostanze tossiche può avvenire per: inalazione, ingestione, contatto cutaneo, iniezione.

Si tratta di un tipo di emergenza abbastanza complessa, per la quale peraltro lo stesso soccorritore è tenuto a mettere in pratica misure di precauzione per non esporsi a sua volta a rischio. Non sempre è facile individuare la sostanza chimica che lo ha provocato, e non si hanno a disposizione molti farmaci se non quelli per il trattamento delle intossicazioni da alcolici, da derivati della morfina e da oppiacei.

E' importante quindi la precocità dell'accesso e il sostegno delle funzioni essenziali.

Nel caso in cui non vi siano precise indicazioni sull'agente causale, per formulare una diagnosi attraverso le manifestazioni cliniche e individuare il relativo gold standard di trattamento, si fa ricorso a Centri specialistici consultabili telefonicamente<sup>7</sup>. Citiamo i nume-

ri telefonici di alcuni Centri da considerare di riferimento a livello nazionale nel trattamento di questo tipo di patologie:

Roma, Policlinico Gemelli,  
06/3054343;

Roma, La Sapienza, Policlinico  
Umberto I, 06/490663;

Reggio Calabria, 0965/811624;

Milano 02/66101029, 02/6442523,  
02/64442618;

Firenze 055/4277819, 055/4399239.

I principali Centri Antiveneni italiani sono individuabili anche attraverso il sito Internet curato dal CAV del Policlinico Gemelli di Roma <<http://www.tox.it/cavitalia.htm>>, in quello del CAV di Reggio Calabria <<http://www.unirc.it/sar/tossicologia.htm>> e sul sito <http://www.tox.it/>.

Nel caso di avvelenamento per ingestione di cui non si conosca l'agente causale, è rischioso: a) somministrare qualunque liquido, acqua compresa se si tratta di schiumogeni o di farmaci dei quali si accelererebbe l'assorbimento, oppure latte, che può facilitare l'assorbimento di veleni liposolubili; b) somministrare carbone vegetale, in quanto può mascherare il quadro endoscopico; c) indurre il vomito, controindicato se si tratta di caustici, derivati del petrolio, solventi e liquidi oleosi in genere, oppure se il soggetto è in coma o il suo livello di coscienza sta peggiorando, e infine, se ha convulsioni o può presentarle a breve a causa del tossico.

Con queste premesse e considerando che la terapia più indicata sarebbe la gastrolusi ambulatoriale, ci sono alcune misure che può essere invece opportuno prendere: a) sequestrare il "corpo del reato"; b) cercare per quanto possibile

di rimuovere il veleno con i mezzi a disposizione qualora venga consigliato dal centro antiveleni contattato; c) somministrare acqua in caso di avvelenamenti da caustici; d) controllare lo stato di coscienza; e) nel caso in cui vi sia l'indicazione, cercare di svuotare lo stomaco con sciroppi emetici (lo sciroppo di ipecacuana rappresenta il gold standard di trattamento) oppure stimolando il vomito meccanicamente. La somministrazione di carbone medicinale e di un lassativo leggero come il solfato sodico, può completare il trattamento.

E' importante ricordare sempre la possibilità di squilibri idroelettrolitici.

### **Urgenze respiratorie**

Il trattamento delle emergenze di tipo respiratorio (BCO multicausa) o respiratorio-cardiologiche (edema polmonare) in urgenza richiedono il sostegno respiratorio (mantenimento di una saturazione sufficiente) e cardiaco (farmaci salvavita). Pur nella loro complessità risultano solitamente attuabili, poiché richiedono pochi interventi mirati su parametri ben evidenziabili quali PA, saturazione di O<sub>2</sub>, ECG. Il trattamento dell'edema polmonare prevede la somministrazione di diuretici drastici (furosemide), O<sub>2</sub>, nitroderivati e, se necessario, morfina. L'obiettivo è aumentare l'ossigenazione tissutale, ridurre la congestione polmonare ed eventualmente aumentare la contrattilità miocardia. Far sedere il paziente risulterà utile per diminuire il ritorno venoso al cuore.

Nel caso di insufficiente risposta a questo trattamento di primo livello, è necessario passare al livello successivo, che prevede l'uso della dobutamina per aumentare la contrattilità miocardia, e

del nitroprussiato se la risposta alla nitroglicerina è insufficiente. Il terzo livello prevede il ricorso alla dopamina o, se il paziente è in trattamento con beta-bloccanti, al glucagone, che ha una potente azione inotropica senza avere effetto batmotropo. Se c'è broncospasmo può essere utile l'aminofillina, in assenza di aritmie sopraventricolari<sup>8,9</sup>.

### **Allergie**

Il trattamento delle allergie richiede (seppur con delle differenze in base al tipo di allergia da trattare) a volte un accesso rapido o rapidissimo. In caso di shock anafilattico la sopravvivenza del malato dipende unicamente dalla rapidità con cui vengono somministrata adrenalina sottocute o intramuscolo, cortisonici, ed effettuato un sostegno respiratorio e della volemia.

Nell'insufficienza respiratoria acuta su base allergica (farmaci, inalanti, imenoterici, etc.) si somministra adrenalina sottocute o intramuscolo, cortisonici endovena o intramuscolo e beta due agonisti short acting in spray.

### **Urgenze miste**

Le patologie miste sono quasi sempre respiratorio-cardiologiche, ed è interessante rilevare che l'età media della popolazione colpita risulta sempre più alta.

A conclusione, si potrebbe affermare che tutte le entità nosologiche citate potrebbero forse, in parte ab-initio e in parte come possibilità evolutive, essere inquadrate nel grande capitolo dello shock. Portando alle estreme conseguenze questa conclusione, si potrebbe dire che gran parte del lavoro del medico d'Emergenza consiste nell'impedire

questa temibile e spesso fatale evenienza.

### **Attualità della Medicina NBC (Nucleare Batteriologica Chimica)**

Un discorso particolare nell'ambito dell'emergenza sanitaria meritano attualmente (a causa degli eventi internazionali) le procedure in caso di rischio biologico chimico-tossicologico e nucleare, delle quali si occupa la Medicina N.B.C. Sull'argomento, pur confidando sull'improbabilità di una emergenza di questo tipo, si è cercato di dare informazioni agli operatori sanitari, finora non interessati nell'ambito della propria attività ad alcune di tali problematiche o, nel caso di patologie poco frequenti o addirittura eradicata (ad es. il vaiolo), comunque al momento non sufficientemente pronti a fornire una risposta rapida ed efficace in modo univoco a tutti i livelli. In un numero speciale di *Toscana Medica* del Settembre 2001<sup>11</sup> sono state pubblicate le "Linee Guida ministeriali per la gestione delle emergenze in materia di biotossicità" del 16.10.01, che fanno riferimento alle indicazioni dell'OMS, e la SIMG ha diffuso un articolo apparso su *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, sui farmaci e vaccini contro le armi biologiche<sup>(3)</sup>.

E' stato attivato da parte del Ministero della Salute il numero verde 800 571661, ed è stata predisposta una Rete di Centri nazionali di riferimento per fornire attività di supporto specifiche in caso di: rischio biologico, rischio chimico-tossicologico, rischio radiologico (tab. 1)

In Internet il sito <http://scuolaworld.provincia.padova.it/einstein/biologia/sto->

[ria.htm](#) documenta la storia della guerra chimica e batteriologica.

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Burkle F.J.: Code Organization. In: *Code Blue: Cardiac Arrest and Resuscitation*. A cura di Eisenberg M.S., Cummins R.O., Ho M.T., Saunders, Philadelphia, 1987, p.26-31.
- <sup>2</sup> Campbell J.E. (a cura di): Brady - Basic Trauma Life Support (BTLS) for Paramedics and Advanced EMS Providers. 3 ed. American College of Emergency Physicians, Prentice Hall, Upper Saddle River, N.J, 1998.
- <sup>3</sup> Cis - Centro per l'Informazione Sanitaria (a cura di): Farmaci e vaccini contro le armi biologiche. In: *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* (ed. tradotta in italiano) 15 novembre 2001; 22:95-97.
- <sup>4</sup> Cummins R.O. (a cura di): *Manuale ACLS - Trattamento avanzato dell'emergenza cardiorespiratoria*. American Heart Association, Masson, Milano, 1997.
- <sup>5</sup> Cummins R.O., Ornato J.P., Thies W.H., Pepe P.E.: Improving Survival from Sudden Cardiac Arrest: the "Chain of Survival" Concept. A Statement for Health Professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association, *Circulation*, 1991; 83 (5):1833-1847.
- <sup>6</sup> Fisher C.M.: Intermittent Cerebral Ischemia. In: Wright J.S., Millikan C.H., eds. *Vascular Diseases, Transactions of the Second Princeton Conference*. New York, Grune e Stratton Inc, 1958, p. 81-97.
- <sup>7</sup> Goulding R.: *Vademecum di terapia degli avvelenamenti*. Napoli, Martinucci, 1990.
- <sup>8</sup> Hoffman J.R., Reynolds S.: Comparison of Nitroglycerin, Morphine and Furosemide in Treatment of Presumed Prehospital Pulmonary Edema. *Chest*, 1987; 92:586-593.
- <sup>9</sup> Kraus P.A., Lipman J., Becker P.J.: Acute Preload Effects of Furosemide. *Chest*, 1990; 98(1):124-128.
- <sup>10</sup> Ramenofsky M., Aprahamian C., Brown R. et. al.: *Advanced Trauma Life Support Student Manual*. Chicago, American College of Surgeons; 1989; p.1-298.
- <sup>11</sup> Regione Toscana - Dipartimento del diritto alla salute e delle politiche di solidarietà (a cura di): Procedure in caso di rischio biologico, chimico-tossicologico e nucleare. *Toscana Medica*, Supplemento, 2001; 7:3-39.

Tab. 1 - Centri nazionali di riferimento (Fonte: Toscana Medica, numero speciale 2001)

**1) RISCHIO BIOLOGICO**

Ospedale "L.Sacco" (*) - Milano	Attività di supporto per - la gestione clinica dei casi - le misure di isolamento
IRCCS "L. Spallanzani" (**) - Roma	
Istituto Superiore di Sanità - Roma	Attività di supporto per l'attività diagnostica di identificazione definitiva e tipizzazione molecolare (soprattutto con riferimento alla diagnostica rapida di Variola major - vaiolo; Bacillus anthracis - antrace o carbonchio; Yersina pestis - peste; Tossina di CI Botulinum - botulismo; Francisella tularensis - tularemia; Filovirus - Ebola Marburg; Arenavirus - Febbre lassa, Febbre emorragica argentina - Junin e virus correlati) e supporto all'identificazione delle misure terapeutiche di profilassi.

**2) RISCHIO CHIMICO TOSSICOLOGICO**

Istituto Superiore di Sanità (***) Roma	Attività di supporto per - identificazione degli aspetti e condizioni di particolare vulnerabilità criticità e maggior rischio potenziale - informazioni sulle caratteristiche e proprietà tossicologiche di rilievo degli agenti chimici - criteri per il monitoraggio della contaminazione chimico-tossicologica di matrici di rilievo - stima dei possibili scenari di esposizione inalatoria, dermica e per ingestione - valutazione del rischio associabile ai vari scenari, studio dei criteri predefiniti per decisioni ed interventi di emergenza
Istituto Superiore Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro (****) Roma	

**3) RISCHIO RADIOLOGICO**

Istituto Superiore di Sanità (***) - Roma	Attività di supporto per- criteri di monitoraggio della contaminazione radiattiva di matrici alimentari - stima delle dosi, per la popolazione, da ingestione di alimenti contaminati da radiattività e da diffusione di materiale radiattivo rilasciato da siti nucleari - valutazione delle conseguenze sanitarie per la popolazione
Istituto Superiore Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro (****) Roma	

**NOTE:**

(\*) Per le Regioni dell'Italia centro-settentrionale

(\*\*) Per le Regioni dell'Italia centro-meridionale

(\*\*\*) Per gli ambienti di vita

(\*\*\*\*) Per gli ambienti di lavoro

**PALEO-MICROBIOLOGIA IN DUE  
MUMMIE DEL XV SECOLO  
NELLA BASILICA  
DI SAN FRANCESCO DI AREZZO**

*Odoardo Linoli \*, Patrizia Tinti \*\*.*

*\* Unità Operativa di Anatomia, Istologia Patologica e di Citogenetica della ASL 8 Arezzo.*

*\*\* Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana, Arezzo.*

**Introduzione**

Nel sottocloaca di San Francesco di Arezzo, cioè nello spazio compreso fra il pavimento della basilica e le volte che dal piano terra sorreggono la parte sud dell'edificio, hanno trovato, nei secoli passati, accoglienza sepolcrale i defunti di ordini religiosi, i cittadini distintisi per la carità e i nobili.

In tale spazio, il microclima favorevole (temperatura media 14,31°C, umidità media 52%), e le casse mortuarie mantenute dai Religiosi del tempo sotto cumuli di residuati di costruzioni edilizie, onde una struttura porosa, hanno favorito l'instaurarsi di una mummificazione naturale dei cadaveri.

Si intende per mummificazione naturale il processo che esclude qualsiasi manualità umana e che inizia poche ore dopo l'inumazione, con l'allontanamento dai tessuti di grande parte dell'acqua, che costituisce la maggiore componente in peso del soma. Ciò è stato favorito dallo stato poroso del terreno di inumazione che ha condotto a forte perdita del

peso corporeo dei defunti, e a indurimento dei piani cutanei, che è stato possibile incidere solo con una sega oscillante. In tale processo di mummificazione sono risultati conservati, in parte, diversi visceri, che sono stati descritti in altre ricerche. Anche le cause di morte individuate nelle due mummie e che sono state comunicate a parte.

**Casi di questo studio**

Si tratta di due mummie di sesso femminile, dell'età di 3 anni\* (altezza cm. 70 e peso di Kg. 0,800), e rispettivamente di 20-30 anni\*\* (altezza m. 1,70 e peso di Kg. 4,200), che in base all'analisi degli abiti, bene conservati, sono state assegnate al XV secolo.

Nelle due mummie, subito dopo l'apertura del cavo toraco-addominale (scomparsa del diaframma) sono stati effettuati prelievi a mezzo di tamponi inumiditi con soluzione fisiologica, diretti al fondo della cavità somatica. Nella Mummia adulta, un prelievo è stato effettuato anche nel cavo articolare della spalla sinistra, aperta estemporaneamente.

Tali tamponi sono stati posti in terreno-agar da trasporto ed inviati al Laboratorio di Microbiologia.

Questi terreni sono stati mantenuti in termostato a 37°C per 72 ore e le colonie accresciutesi sono state trasferite in terreni agar-sangue, in doppio: alcune piastre in termostato aerobio ed altre in "candle-jahar".

*\* L'età anagrafica della bambina è stata definita in base alla radiologia dei nuclei di ossificazione carpali.*

*\*\* Il secolo di appartenenza è stato precisato, nella due mummie, attraverso l'analisi degli abiti, fatta dall'Istituto di Storia dell'Arte della Università degli Studi di Pisa.*

*Il presente studio è stato eseguito su incarico della Soprintendenza per i Beni Ambientali, Architettonici, Artistici e Storici di Arezzo e del Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali di Roma.*

## Metodi di studio

La colorazione secondo Gram è stata estesa a tutti i batteri mentre il genere *Bacillus* ha avuto la colorazione secondo Holbrook e Anderson<sup>1</sup>, che considera anche le spore. La tipizzazione dei batteri è stata effettuata con l'impiego di gallerie industriali, quali - l'API 50 CHB per il genere *Bacillus* e l'API Staph per il genere *Staphylococcus* della BioMérieux Italia (Roma).

## Risultati

Dopo 48 ore, nel "candle-jahr" non si sono avute crescite batteriche, che invece sono comparse nell'agar-sangue aerobio.

Nelle due Mummie, le colonie più numerose ed emolitiche corrispondono a bacilli sporigeni Gram-negativi che nella galleria API 50 CHB sono stati definiti come genere *Bacillus* e delle specie *brevis* e *sphaericus* (fig. 1, a b). Nella mummia infantile, rare colonie anemolitiche hanno rivelato cocchi Gram-positivi, a grappolo, e nella galle-

ria API Staph. è stato identificato il genere *Staphylococcus* delle specie *epidermidis* e *xilosus* (fig. 2). Inoltre, nella donna adulta sono stati isolati bacilli Gram-negativi, del genere *Pseudomonas* e della specie *cepacea* (fig. 3).

## Discussione

La mummificazione con modalità naturali di due defunti del XV secolo verificatesi nel sotto-chiesa di San Francesco di Arezzo, ha consentito di ritrovare nel cavo toraco-addominale, di entrambi, micro-organismi del genere *Bacillus*, sporigeno. Inoltre, nella mummia infantile, sono state isolate colonie del genere *Staphylococcus*, e nella sola Mummia adulta, sono stati coltivati bacilli del genere *Pseudomonas*.

Dobbiamo osservare che negli studi comparsi in questi ultimi venti anni sulle Mummie, scarso è stato l'interesse per la microbiologia. Alcune ricerche sono state dirette alla identificazione di frazioni del bacillo tubercolare<sup>(2)</sup>. Nell'

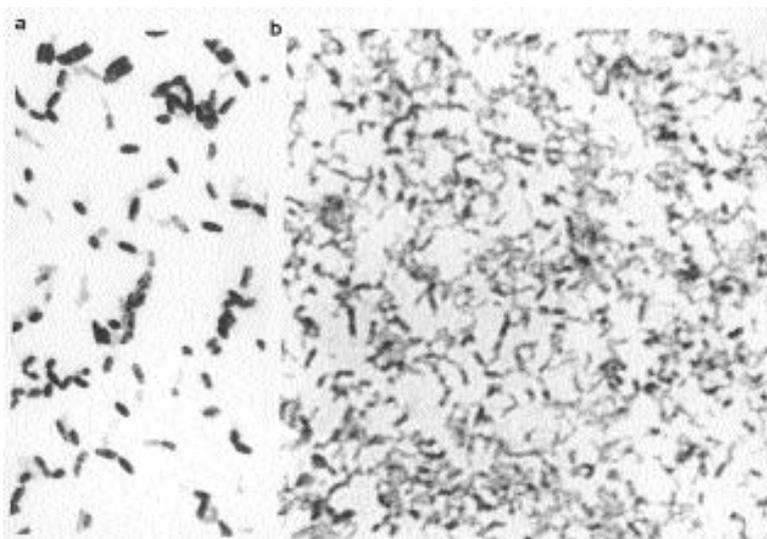


Fig. 1. In a, colorazione secondo Holbrook e Anderson (1). In entrambe le Mummie, sono prevalse colonie emolitiche di bacilli talvolta dotati di spora. In b, colorazione secondo Gram. La popolazione batterica appare Gram-negativa, di diversa lunghezza, tipizzata come genere *Bacillus*, delle specie *brevis* e *sphaericus* (Olio-immersione all'origine x 1100).

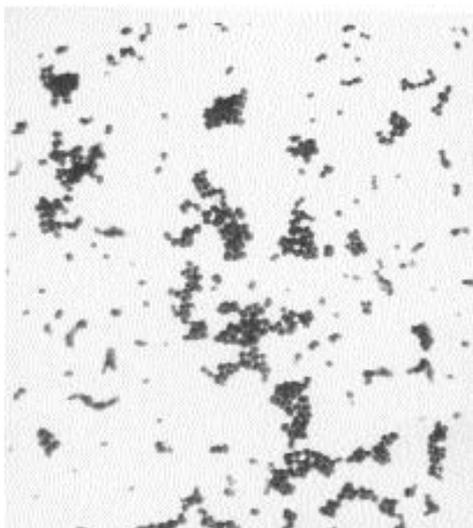


Fig. 2. Dalla sola mummia infantile, sono derivate scarse colonie anemolitiche di cocchi Gram-positivi, in gruppi, del genere *Staphylococcus* e delle specie *epidermidis* e *xilosus* (Olio-immersione all'origine x 1100).

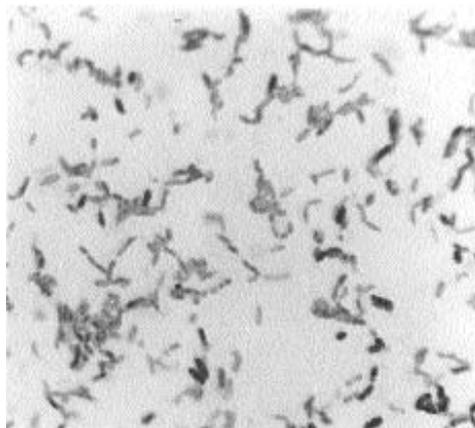


Fig. 3. Mummia adulta (cavità articolare della spalla). Sono stati isolati Bacilli Gram-negativi del genere *Pseudomonas*, della specie *cepacea*, dai quali sono derivate scarse colonie anemolitiche (Olio-immersione all'origine x 1100).

Homo Tyrolensis (1994), recentemente rinvenuto nei ghiacciai delle Alpi Tirolesi, e che risale a circa cinquemila anni fa, sono state isolate spore di **Absidia corymbifera** e di **Chaetomium globosum**<sup>3</sup> che possono derivare da inquinamento ambientale<sup>4</sup>. Dobbiamo concludere che nelle due Mummie aretine, la maggiore parte delle colonie isolate si riferiscono al genere **Bacillus**, che è di provenienza ambientale<sup>5</sup>. La stessa è da attribuire al genere **Staphylococcus** (5,a) ed al genere **Pseudomonas**<sup>6</sup>. Pertanto, i due corpi mummificati sono stati colonizzati da questi batteri in tempi successivi alla conseguita mummificazione, essendo biologicamente diversi i batteri addetti al riassorbimento dell'acqua del corpo defunto; e tale opera disidratante viene, infine, portata a termine da insetti dei generi **Acarus** e **Tinolea**<sup>7</sup>.

Si deve anche considerare che nei due cadaveri mummificatisi naturalmente l'ossigeno atmosferico disponibile è stato, durante l'arco di sei secoli, molto scarso, tenuto conto dei cumuli di materiali da costruzione edilizia sotto i quali le casse mortuarie sono state mantenute, ad opera dei Frati Francescani del tempo.

Il genere **Bacillus** ha potuto superare ogni difficoltà metabolica in virtù delle sue capacità a sporificare<sup>5</sup>. Invece, il genere **Staphylococcus** è stato sostenuto dall'essere micro-aerofilo<sup>8</sup>; la stessa condizione è stata riconosciuta al genere **Pseudomonas**<sup>6</sup>.

Questi caratteri biologici, complessivamente, hanno reso possibile la lunga sopravvivenza dei batteri in ambiente sepolcrale scarsamente ossigenato.

### Riassunto

In due donne del XV secolo mummifi-

cate naturalmente nel sotto-chiesa della basilica di San Francesco di Arezzo, abbiamo ritrovato bacilli aerobi Gram-negativi, del genere **Bacillus** e delle specie **brevis** e **sphaericus**, mentre non è risultata alcuna crescita nel candle-jahr.

Nella sola Mummia infantile, sono stati isolati cocchi Gram-positivi del genere **Staphylococcus**, delle specie **epidermidis** e **xilosus**.

Infine, nella Mummia adulta, sono stati isolati bacilli Gram-negativi del genere **Pseudomonas** e della specie **cepacea**.

I batteri, reperiti nelle due mummie sono stati valutati come colonizzazione di origine ambientale, verificatasi in tempi successivi alla mummificazione.

**Parole chiave:** paleo-microbiologia in due mummie naturali del XV secolo.

### Abstract

Bacteria were found in two XV century female mummies lying below St. Francis's Basilica in Arezzo. Both mummies showed Gram-negative aerobic bacteria of the **Bacillus** kind, the **brevis** and **sphaericus** species, while no growth in candle-jar was observed.

The infant mummy displayed Gram-positive cocci, of the **Staphylococcus**, **epidermidis** and **xilosus** species. Finally, the adult mummy presented Gram-negative bacteria, of the **Pseudomonas** kind, the **cepacea** species.

The bacteria found in the two mummies's soma were regarded as a colonization the environment gave origin after the mummification.

**Key words:** Paleo-microbiology in two XV century natural mummies.

### Bibliografia

<sup>1</sup> HOLBROOK R, ANDERSON JM Can J Microbiol, 1980, 26, 753-759.

<sup>2</sup> SHOEMAKER St A, Mummies, Mycobacteria and molecular biology. The old and the new, Am Rev Resp Dis, 1986, 134, 642-43.

<sup>3</sup> HASELWANDTER K, EBNER MR, Micro-organisms surviving for 5300 years. FEMS, Microbiology Letters 1994, 116, 189-193.

<sup>4</sup> GAMS W, STOLPERS JA, The prehistoric ice-man contributed to the preservation of living fungal spores? FEMS, Microbiology Letters 1994, 120, 9-10.

<sup>5</sup> KONEMAN EW, ALLEN St D, DOWELL V R et al. Testo-Atlante di Microbiologia Diagnostica, Antonio Delfino Ed, Roma, 1987, pag. 347, 5,a pag. 356.

<sup>6</sup> PASQUINELLI F, Diagnostica e Tecniche di Laboratorio vol. 2°, Rosini Ed, Firenze, 1981, pag. 338.

<sup>7</sup> PERRANDO GC, MACAGGI D, Manuale di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Casa Editrice Libreria V Idelson, Napoli, vol. 1°, 1940, pag.756-760.

<sup>8</sup> DAVIS BD, EISEN HN, DULBECCO R, GINSBERG HS, Trattato di Microbiologia vol. 2°, Piccin Editore, Padova, 1986, pag.737.

## DOCUMENTI E CONTRIBUTI

### MALATTIE RARE NASCE LA RETE NAZIONALE

*A cura del centro studi Fimmg Roma*

Sul supplemento ordinario della Gazzetta ufficiale numero 160 del 12 luglio 2001 è stato pubblicato il decreto del Ministero della sanità 18 maggio 2001, numero 279 recante:

“Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell’Art. 5, comma b del Decreto legislativo 29 aprile 1998, numero 124”. Al decreto sono allegati l’elenco delle 523 patologie rare e le modifiche al Decreto ministeriale 28 maggio 1999 numero 329 “Regolamento di individuazione delle malattie croniche ed invalidanti”.

Il Decreto istituisce la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare. La rete è costituita da presidi pubblici o privati accreditati, preferibilmente ospedalieri, individuati dalle Regioni sotto forma di Centri interregionali di riferimento per le malattie rare. Le 523 patologie rare esentate dalla partecipazione al costo delle correlate prestazioni sanitarie (farmaceutiche specialistiche, diagnostiche strumentali e di laboratorio) sono raccolte in 16 categorie suddivise in 378 definizioni di malattia e, oppure, gruppo di malattie e altre 145 malattie afferenti al gruppo con i relativi sintomi; a ciascuna malattia o gruppo di malattie è associato uno specifico codice identificativo. Il medico specialista del Servizio sanitario nazionale, cui il paziente è stato

avviato dal Mmg, formula il sospetto diagnostico di malattia rara e indirizza l’assistito ai presidi della rete, individuati dalla Regione, in grado di garantire la diagnosi della specifica malattia. L’assistito, una volta accertata la malattia rara da un presidio della Rete, può chiedere all’Azienda USL di residenza il riconoscimento del diritto all’esenzione. E’ previsto un rigoroso rispetto della privacy.

Il Decreto, nelle norme finali e transitorie, dispone che alcune patologie incluse nel Decreto ministeriale 28 maggio 1999, numero 329 e 1 febbraio 1991 siano ammesse al trattamento previsto dal Decreto stesso. Cessano inoltre di avere vigore gli articoli 1,2 3 e 4 del Decreto Ministeriale 1 febbraio 1991. Le Aziende USL sono tenute a comunicare ai Mmg i contenuti del regolamento e le sue modalità applicative. Il regolamento è entrato in vigore il 12 luglio 2001. Il medico, in caso di prescrizione di prestazioni sanitarie erogabili in regime di esenzione, è tenuto ad apporre sulla ricetta richiesta l’indicazione, “unicamente in forma codificata” (cioè il codice di esenzione ) della malattia rara per la quale è riconosciuto il diritto all’esenzione.

Ciascuna ricetta non può contestualmente recare prescrizione di prestazioni esenti e di altre prestazioni.

Sono abrogate le disposizioni di cui agli articoli:

- Forme esentate dal ticket;
- Forme morbose i cui farmaci ed esse correlati sono già in fascia “A”;
- Forme morbose esentate dal pagamento del ticket sulle prestazioni di diagno-

stica strumentale e di laboratorio;

- Soggetti esentati dal pagamento del ticket per la farmaceutica e la diagnostica del Decreto Ministeriale 1° febbraio 1991.

Continuano ad avere diritto all'esenzione ticket i soggetti già esentati ai fini del Decreto Ministeriale 1° febbraio 1991 per immunodeficienze congenite limitatamente a: immunoglobuline, fattori complemento, emocromocitometria, sottopopolazioni linfocitarie, funzionalità neutrofili (Nbt).

Le aziende USL provvedono a comunicare ai Mmg i contenuti del regolamento e le modalità di applicazione.

L'elenco delle malattie rare esentate dalla partecipazione al costo delle relative esenzioni sanitarie è disponibile presso L'Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri di Arezzo.

### **SORVEGLIANZA OBBLIGATORIA DELLA MALATTIA DI CREUTZFELDT-JACOB**

*Dalla comunicazione n.14 del 16.1.2002 della Federazione Nazionale degli Ordini*

Il Ministro della Salute ha emanato il Decreto 21/12/2001 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n° 8 del 10 gennaio 2002 recante la "Sorveglianza obbligatoria della malattia di Creutzfeldt-Jacob". Il Decreto dispone che la variante della malattia di Creutzfeldt-Jacob, la malattia di Creutzfeldt-Jacob e le sindromi ad esse correlate (la sindrome di Gerstmann-Straussler-Scheinker, l'insonnia fatale familiare) sono sottoposte a sorveglianza obbligatoria e devono esse-

re segnalate sia al sospetto che nei casi accertati; per le segnalazioni di tali malattie devono essere osservate le informazioni contenute nell'allegato 1 e deve essere utilizzata apposita scheda entrambi facenti parte integrante del Decreto stesso.

Il Decreto in esame n° 465/2001, che è entrato in vigore il giorno successivo a quello

della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale del 10/1/2002, abroga l'Ordinanza Ministeriale del 12/2/2001 (riportata in Gazzetta ufficiale n° 49 del 28/2/2001) concernente la sorveglianza delle malattie di cui all'oggetto,

Infine, il Decreto medesimo prevede che - con successivo provvedimento - saranno

emanate 'linee guida' per la sorveglianza epidemiologica, per l'assistenza dei pazienti e per il controllo dell'infezione in ambiente ospedaliero.

Per la segnalazione dei casi di malattia di Creutzfeldt – Jacob e sindromi correlate deve essere osservato il sottoriportato flusso informativo:

1) Segnalazione immediata, da parte del Medico che ha osservato il caso o ha posto il sospetto di malattia Creutzfeldt-Jacob o sindromi correlate, mediante utilizzazione di apposita scheda di sorveglianza da trasmettere via fax, o per via elettronica, ai seguenti indirizzi:

- Ministero della Salute, Dipartimento della Prevenzione, Ufficio III, Via Sierra Nevada n° 60 cap 00144 Roma, fax 06/5994-4242-4320 e posta elettronica: [dpv.oemi@sanita.it](mailto:dpv.oemi@sanita.it);

-Istituto Superiore di Sanità, Laboratorio di Virologia, Reparto di Malattie Degenerative del Sistema Nervoso ad

Eziologia Virale, Viale Regina Elena n° 299 cap 00161 Roma, fax 06/4990-3012 e posta elettronica: rest@iss.it;

- Azienda Sanitaria Locale in cui è stato avanzato il sospetto diagnostico;

- Assessorato alla Sanità della Regione o Provincia autonoma.

2) Gli Enti cui viene fatta la comunicazione, coordinati dal Dipartimento della Prevenzione del Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità per le rispettive competenze, collaborano con il Medico segnalatore e con l'Azienda Unità Sanitaria Locale per il completamento dell'iter diagnostico, quando necessario, e per l'eventuale indagine epidemiologica.

3) Comunicazione dell'esito, sia positivo che negativo, dell'esame neuroistopatologico agli indirizzi precedenti.

### VACCINAZIONE ANTITETANICA E ANTITUBERCOLARE

*Decreti del Presidente della Repubblica 464 e 465/2001*

*riguardanti le vaccinazioni antitetanica e antitubercolare (G.U. n. 7 del 9.1.2002).*

*Comunicazione n. 13 del 16.1.2002 della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici -*

1 - Decreto n° 464 del 7/11/2001

"Regolamento recante modalità di esecuzione delle vaccinazioni antitetaniche a norma dell'articolo 93, comma 2, della Legge n° 388 del 23 dicembre 2000".

Il Regolamento di cui al D.P.R. n° 464/2001, la cui emanazione discende dal disposto del comma 2° dell'articolo 93 della Legge n° 388/2000, detta che le rivaccinazioni, mediante somministrazione di anatossina tetanica, eventualmente in combinazione con l'anatossina difterica e/o con altri antigeni, vengono

eseguite a periodi intervallari di dieci anni. Nei nuovi nati e nei soggetti in età pediatrica che inizino la vaccinazione antitetanica prima del compimento del 7° anno di vita (quindi fino al 6° anno di età), la prima vaccinazione viene eseguita mediante somministrazione di anatossina tetanica, eventualmente in combinazione con anatossina difterica e/o con altri antigeni, a distanza di 4-5 anni dall'ultima dose del ciclo primario di vaccinazione; i successivi richiami vengono eseguiti a periodi intervallari di dieci anni.

2 - Decreto n° 465 del 7/11/2001 "Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare a norma dell'articolo 93, comma 2, della Legge n° 388 del 23 dicembre 2000".

Il predetto Regolamento indica i casi di vaccinazione antitubercolare obbligatoria:

a) neonati o bambini di età inferiore a 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio;

b) personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio e non possa in caso di cuti-conversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

Tale ultimo personale deve essere controllato a distanza di tre mesi dall'inoculazione del vaccino.

Il medesimo Regolamento dispone circa la modalità per l'accertamento tubercoli-

nico ed il carattere pregiudiziale dell'accertamento stesso.

Viene infine abrogato il Regolamento per l'applicazione dell'articolo 10 della Legge n° 1088/1970, sulla vaccinazione antitubercolare obbligatoria.

### **NUOVE MODALITA' DI TRASMISSIONE DELLA DOCUMENTAZIONE RELATIVA AI LAVORATORI ESPOSTI A RADIAZIONI IONIZZANTI**

ai sensi del D. LGS 230/1995 e successive modifiche ed integrazioni

(D.lgs 241/2000 e D.lgs 257/2001)

*Comunicazione n. 16 del 7.1.2002 della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici*

Come è noto dal 1° gennaio 2001, ai sensi dell'Art. 90 comma 4 del D.Lgs. n. 230/1995, il medico addetto alla sorveglianza deve provvedere, entro 6 mesi dalla cessazione del rapporto di lavoro o dalla cessazione dell'attività di impresa comportante esposizione a radiazioni ionizzanti, a consegnare all'ISPESL i documenti sanitari personali, unitamente ai documenti di cui all'art. 81, comma 1, lett. d) ed e).

Si sottolinea che, come stabilito dal citato art. 90 comma 4, solo su richiesta motivata del medico addetto alla sorveglianza e valutate le circostanze dei singoli casi, l'ISPESL può concedere proroga al termine di consegna (sei mesi) della documentazione sopra citata.

Al fine di garantire una corretta archiviazione e gestione di detta documentazione, nel rispetto della normativa vigente in tema di segreto professionale e tutela della riservatezza dei dati sanitari, i Medici incaricati della sorveglianza medica devono trasmettere la documentazione in busta chiusa, contenente nella

parte esterna la seguente dicitura: "Contiene documentazione riservata ai sensi della Legge 675/1996 e D. Lgs. 230/1995 e successive modifiche e integrazioni" secondo le modalità di seguito indicate:

1. Dentro la busta suddetta dovrà essere inserito il plico sigillato contenente la documentazione relativa a ciascun lavoratore;

2. Il plico deve recare l'indicazione del nominativo del lavoratore, nonché la dicitura "Contiene documentazione riservata ai sensi della Legge 675/1996 e D.Lgs. n.230/1995 e successive modifiche e integrazioni".

3. Il plico suddetto dovrà essere accompagnato da una lettera del Medico incaricato della sorveglianza medica, nella quale devono essere riportate le seguenti informazioni:

- nominativo del lavoratore
- luogo e data di nascita
- data di assunzione
- mansione svolta al momento della cessazione del rapporto di lavoro o della cessazione dell'attività dell'impresa;
- ragione sociale del datore di lavoro al momento della risoluzione del rapporto di lavoro o cessazione dell'impresa;
- data di risoluzione del rapporto di lavoro o cessazione dell'impresa;

4. Qualora la trasmissione riguardi la documentazione di più lavoratori, è possibile trasmettere con una sola busta chiusa più plichi, ognuno dei quali accompagnato da una lettera di cui al punto 3).

La documentazione deve essere trasmessa al seguente indirizzo:

I.S.P.E.S.L. - Dipartimento di Medicina del Lavoro - Settore Radioprotezione - Via Fontana Candida n.1 - 00040 Monte Porzio Catone (RM).



## INDICE

- PAG. 3      QUALE FUTURO PER LA SANITÀ PUBBLICA?
- PAG. 5      AUSCULTAZIONE DEL TORACE ARTE ANTICA E NUOVA SCIENZA
- PAG. 13     TERAPIA DELLA BPCO STABILIZZATA SECONDO LE LINEE GUIDA  
“G.O.L.D.” CONSIDERAZIONI E COMMENTI
- PAG. 15     ROTTURA DEL SETTO INTERVENTRICOLARE:  
PRESENTAZIONE DI DUE CASI CLINICI
- PAG. 21     NOVITA’ IN TEMA DI SINDROMI CORONARICHE ACUTE. RICADUTE PRATICHE.
- PAG. 28     IRSUTISMO, NON SOLTANTO UN PROBLEMA ESTETICO:  
STUDIO DI TRE DONNE CON IPERANDROGENISMO DI DIVERSA ORIGINE
- PAG. 35     RARA SINDROME PARANEoplastica: VASCULITE CUTANEA NECROTIZZANTE  
COME MANIFESTAZIONE D’ESORDIO DI MALIGNITA’ POLMONARE
- PAG. 38     GLIOSARCOMA. ASPETTI CLINICI, ISTOPATOLOGICI ED  
IMMUNOISTOCHEMICI DI DUE CASI
- PAG. 45     SCLEROSI TUBEROSA DI BOURNEVILLE:  
A PROPOSITO DI UN CASO “SFUGGENTE”
- PAG. 49     TUMORI PRIMITIVI DELLA TONACA MUSCOLARE DELLO STOMACO.  
IV:LEIOMIOSARCOMA STUDIO ISTOLOGICO DI TRE CASI
- PAG. 56     RUOLO DELLA SCINTIGRAFIA TIROIDEA NELL’ITER DIAGNOSTICO  
DELLA PATOLOGIA NODULARE DELLA TIROIDE
- PAG. 60     LA DONAZIONE D’ORGANI E TESSUTI:  
PRIMI RISULTATI IN AREZZO E PROVINCIA
- PAG. 64     IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA LUSSAZIONE SPONTANEA ISOLATA  
DELLA SECONDA METATARSO-FALANGEA
- PAG. 70     LA GESTIONE DEL MALATO CRITICO SUL TERRITORIO
- PAG. 77     PALEO-MICROBIOLOGIA IN DUE MUMMIE DEL XV SECOLO  
NELLA BASILICA DI SAN FRANCESCO DI AREZZO
- PAG. 81     DOCUMENTI E CONTRIBUTI

Stampa giornalistica quadrimestrale - Pubblicazione Gratuita  
Spedizione per abbonamento postale Autorizzazione Tribunale

Finito di stampare press: **L.P. Grafiche Arezzo**  
-n°2 anno duemiladue-

Stampa giornalistica quadrimestrale - Pubblicazione Gratuita  
Spedizione per abbonamento postale Autorizzazione Tribunale

Finito di stampare press: *L.P.* Grafiche Arezzo  
-n°2 anno duemiladue-

