

**Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo**



Il Cesalpino

Aprile 2004

Nuova serie · Anno 3°

Numero **7**

SOMMARIO

• IL PREGIUDIZIO E LA SALUTE MENTALE	1
• COMPLICANZE RENALI DA FARMACI: quadri clinici ed istologici	3
• FARMACOCINETICA E RENE	9
• FARMACI NEFROTOSSICI IN ONCOLOGIA	15
• SINDROME EPATO-RENALE	17
• NEFROTOSSICITÀ DA ANTIBIOTICI	19
• LE BASI DELLA SPIROMETRIA	22
• RILIEVI ISTOLOGICI ED IMMUNOISTOCHIMICI SUI NERVI PERIFERICI DI DUE MUMMIE DEL XV SECOLO NELLA BASILICA DI SAN FRANCESCO DI AREZZO	26
• I CORTICOSTEROIDI - CONFERENZA DI CONSENSO OSP. S. DONATO A.S.L. 8 AREZZO - 19 MARZO 2003: indicazioni, benefici e danni	30
• PATOLOGIA NEUROLOGICA E NEUROCHIRURGICA IN GRAVIDANZA	36
• LA PEDIATRIA AD AREZZO DAL 1912 AL 1924: il brefotrofia e la questione ospitaliera	40
• “PASSEPARTOUT NELLE CITTÀ POSSIBILI” 18 Novembre-9 Dicembre 2003 Festa della Toscana 2003 - A.S.L. 8 Valdichiana Aretina - Anno della disabilità 2003	43
• IL RUOLO DELLA MEDICINA GENERALE E LA RETE ASSISTENZIALE DELLA DEMENZA: l'esperienza del Distretto della valdichiana aretina	50
• RENE, FARMACI E ANZIANO	53
	56

IL CESALPINO

- **Comitato Editoriale e Redazionale**
Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri.
Presidente: Raffaele Festa
- **Direttore Responsabile**
Roberto Romizi
- **In Redazione**
Donato Angioli, Alberto Cinelli, Lucia Lenzi, Rossella Nassi,
Piero Pieri, Michela Rinaldini
Coordinatore Redazionale: Cesare Maggi
- **Segreteria Redazionale**
Paola Bidini e Marco Cerofolini
C/O Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
Viale Giotto, 134 · 52100 Arezzo
Tel. 0575 22724 · Fax 0575 300758
e-mail: chirurgi@omceoar.it
sito web: www.omceoar.it

EDITORIALE

IL PREGIUDIZIO E LA SALUTE MENTALE

Si ritiene che oggi, nel mondo, la sofferenza mentale sia un fenomeno in enorme estensione, in espansione e di rilievo assoluto per le gravi ripercussioni che essa ha sulla qualità della vita di chi ne è afflitto, delle loro famiglie, per i costi sociali diretti ed indiretti che ne derivano. I dati O.M.S. 2001 parlano di uno su quattro abitanti della terra che, nella sua vita, è o sarà affetto da qualche disturbo mentale: ovvero, i disturbi mentali sono attualmente la causa principale di disabilità – più di cancro, malattie cardio-vascolari, malattie genetiche-.

Sorprenderà qualcuno ma non sono tanto mezzi e conoscenze scientifiche a mancare, quanto piuttosto il persistere e il rinnovarsi di ostacoli squisitamente socio-culturali: il PREGIUDIZIO e le sue “declinazioni” sulla malattia mentale, -le concettualizzazioni stereotipe e la stigmatizzazione- alimentano nella comunità paura, discriminazione, esclusione invece di comportamenti e attitudini più positivi e realistici sul problema, compresa la motivazione a vigilare attivamente sulle conquiste fatte.

Specificamente in Salute Mentale il pregiudizio è tra le barriere più potenti a impedire a milioni di malati nel mondo a ricevere le cure di cui hanno bisogno, alterando nella comunità la corretta conoscenza della reale frequenza dei disturbi, della loro curabilità, dei processi di guarigione e dei diritti umani delle persone affette. È il Pregiudizio, infatti, a determinare due situazioni cruciali sfavorevoli al destino di chi soffre di disturbi mentali:

1. il ritardo nel riconoscimento della malattia e nel suo trattamento (“lag”)
2. il divario ancora eccessivo tra chi soffre della malattia e chi riceve effettivamente le cure (“gap”).

Rileggo le puntuali, argute considerazioni generali e “di pratica quotidiana” dell’intervento di Nasorri (vedi art. pag. 43 n.d.r.) e i contributi giunti in questi giorni da altre sponde della riflessione sulle “diverse abilità”: si delinea chiaramente un filo conduttore, una sorta di constatazione comune che il Pregiudizio non può “per definizione” possedere la sfaccettata consistenza e generalità di un giudizio né può trovare al proprio interno la flessibilità indispensabile alla comprensione delle complessità dell’esistenza umana, né può essere cauto accedendo così al nobile momento della sospensione del giudizio. È quest’ultima situazione un passaggio, spesso fondamentale per la conoscenza: doveroso riconoscimento di confusione conoscitiva attraverso cui soltanto possiamo ottenere di riconoscere in noi l’altro da noi, creando la possibilità dell’avvicinamento empatico indispensabile per una CONOSCENZA rispettosa della nostra ed altrui dignità umana. Da qui nasce anche la possibilità concreta dei cambiamenti necessari ed evolutivi.

L’evidente contiguità di pensiero, prima ancora che dell’agire, con il contributo che segue (vedi art. pag. 43 n.d.r.), ripuntualizza uno dei momenti più qualificati e qualificanti nel mondo della innovazione italiana sulla Salute Mentale (O.M.S., Rapporto 2001; Legge 13/5/78 N° 180), ovvero l’aver saputo rompere la separazione tra l’assistenza psichiatrica e l’assistenza medica generale, con un orientamento in netta prevalenza territoriale della assistenza psichiatrica. Questo aspetto è affatto secondario, favorendo la restituzione alla Comunità delle sue competenze sulla Salute Mentale.

Può così finalmente accadere che cittadini, studenti ed insegnanti, medici di famiglia, amministratori locali e psichiatri, in una splendida mattina di dicembre 2000, si ritrovino a parlare seriamente di diverse abilità anche in Salute Mentale.....

Luciana Ricci

U.F.S.M - A.S.L. 8 - Val di Chiana Aretina

Festa della Toscana - 2003 - A.S.L. 8 Valdichiana Aretina

Anno della disabilità 2003

“Passepartout nelle città possibili”

18 Nov. - 9 Dic. 2003

ERRATA CORRIGE

Nel n° 6 della Rivista, alla pagina 10, per un refuso tipografico, nella specifica degli Autori dell'articolo "Tecniche anestesiológicas ed analgesia postoperatoria in proctologia", figura erroneamente il nome del Dott. Coniglio Francesco Maria. Co-Autore del lavoro è, invece, il Dott. CONSIGLIO Francesco Maria come correttamente devesi leggere. La Redazione si scusa con l'Autore ed i Lettori per l'involontario errore.

COMPLICANZE RENALI DA FARMACI:

QUADRI CLINICI ED ISTOLOGICI

U.O. Nefrologia e Dialisi · Osp. S. Donato · Arezzo

Le complicanze renali da farmaci si esplicano con una nefrotossicità che può apparire prontamente solo in corso di trattamenti protratti, o svilupparsi se associata a più trattamenti farmacologici.

L'incidenza di tali episodi può variare moltissimo essendo legata a diversi fattori quali il tipo di farmaco, la modalità di somministrazione, lo stato di idratazione e nutrizione del paziente, l'età la scarsa aderenza alla prescrizione medica, pregresse reazioni allergiche, esposizione ad altri agenti tossici come l'assunzione di più farmaci che favorisce l'azione additiva degli effetti collaterali di ogni singolo farmaco e la presenza di altre patologie.

Occorre poi valutare due condizioni: il danno che si presenta nel rene sano e quello che si presenta in un rene con preesistenti alterazioni della funzionalità nel qual caso occorre ridurre il dosaggio o aumentare l'intervallo di somministrazione del farmaco.

Si comprende come il rene sia esposto facilmente alla tossicità farmacologica considerando:

1) l'elevata perfusione ematica dell'organo che determina un aumento della concentrazione del farmaco per unità di volume rispetto a tutti gli altri organi,

2) l'ampia superficie endoteliale che favorisce il contatto tessuto-farmaco, 3) i meccanismi tubulari di concentrazione in controcorrente che determinano un notevole incremento dei livelli del farmaco nell'interstizio e l'ingresso di questo o dei suoi metaboliti nelle cellule tubulari.

Fattori di rischio per la nefrotossicità sono inoltre l'età avanzata, altre patologie (specie epatiche), concomitanti dismetaboliche, la disidratazione, l'ipovolemia.

I farmaci possono determinare lesioni renali e condurre ad insufficienza renale acuta e cronica con gli stessi meccanismi che danno luogo alle nefropatie primitive o secondarie. Tre sono i meccanismi: immuno-allergico, tossico tubulare, ischemico-tossico. (Tab. 1)

Il meccanismo immunoallergico può provocare lesioni a livello interstiziale: nefropatia tubulo-interstiziale acuta (NTIA) o a livello glomerulare (GN Membranosa) la più frequente, Glomerulosclerosi Focale (GFS), Glomerulonefrite a Lesioni Minime (GNLM).

Il Meccanismo tossico provoca un danno tubulare diretto, necrosi tubulare acuta

(NTA) o un danno tubulare conseguente a fattori ischemico tossici, (nefropatia da analgesici, ciclosporina, A.C.E. Inibitori).

NEFRITE TUBULO-INTERSTIZIALE ACUTA (NTIA)

Il quadro clinico è variabile e quello che si osserva in relazione all'uso di meticillina è il più tipico del gruppo dei beta-lattamici. (Tab. 2)

FARMACI RESPONSABILI DI NTIA

-Meticillina

-Antibiotici b-lattamici

-Analgesici

-Fans (Indometacina, Fenilbutazone)

-Anticonvulsivanti (Fenobarbital)

-Chinolonici

-Diuretici (Tiazidi, furosemide)

La sintomatologia compare dopo 15 giorni dall'inizio della terapia, ogni età può essere interessata, la comparsa della nefropatia non dipende dalla quantità del farmaco assunto. L'esordio è caratterizzato da vari sintomi esposti in (Tab 3).

Nefrite da farmaci - SINTOMI

-Febbre

-Eosinofilia

-Ematuria di tipo microscopico nei tre quarti dei pazienti

-Modesta proteinuria tubulare (<1,5 g/24h)

-Presenza di eosinofili nel sedimento urinario (50-90%)

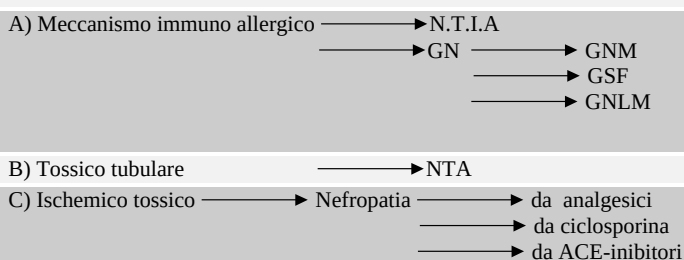
-Rash cutaneo

-IgE > (50 % dei casi)

-Oliguria (0,8 % dei casi)

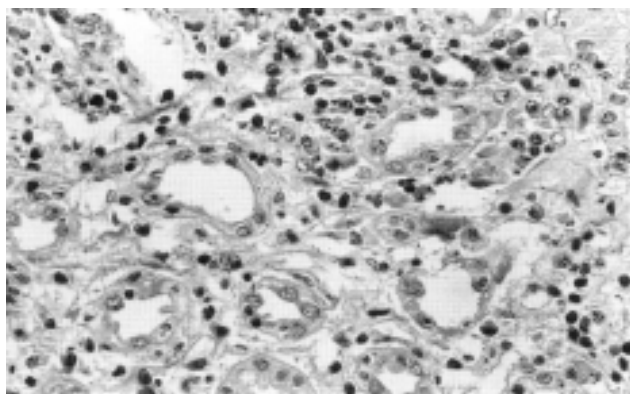
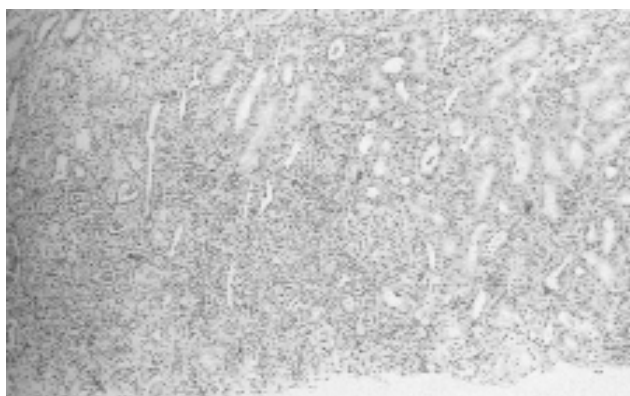
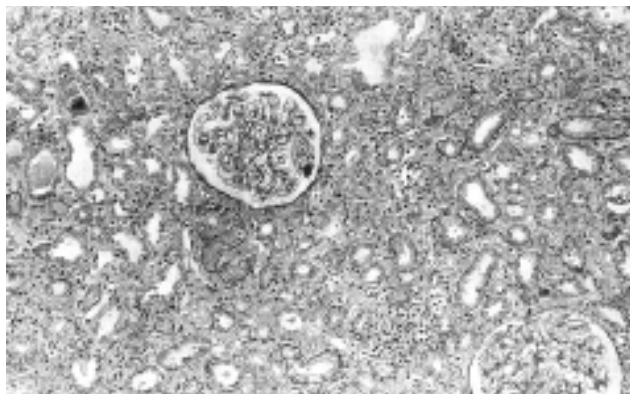
-Linfoadenopatia

Il danno renale acuto o cronico indotto da farmaci Può avvenire con 3 modalità.



Dopo alcuni giorni compare Insufficienza Renale Acuta (I.R.A.): diuresi conservata, urine con basso peso specifico ed un quadro ecotomografico renale che presenta un aumento dell'ecogenicità della corticale. La dialisi è necessaria in un terzo dei casi.

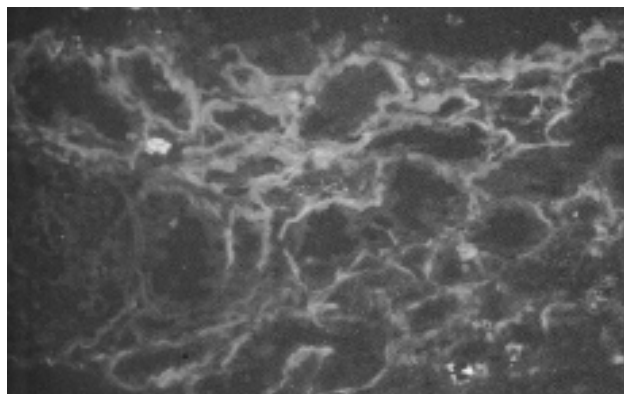
Istologicamente i glomeruli sono indenni, c'è un edema interstiziale diffuso con infiltrati di mononucleati, linfociti, plasmacellule ed eosinofili quest'ultimi patognomnici. I tubuli sono dilatati per appiattimento dell'epitelio. (Fig. 1-2-3)



Se si va incontro a nefropatia tubulo-interstiziale cronica, si ha rottura della membrana basale tubulare e fibrosi interstiziale causata dalla flogo-

si prodotta dai linfo-monociti della fase acuta.

L'immunofluorescenza (IF) è in genere negativa ma la caratteristica della forma da meticillina è la presenza alla IF Diretta di depositi di IgG e C3 a livello della Membrana Basale tubulare disposti in modo lineare. (Fig 4)



La patogenesi della NTIA si può riassumere in tre meccanismi: 1) Reazione da ipersensibilità ritardata espressa dall'infiltrato parenchimale renale 2) la coniugazione del farmaco con proteine renali interstiziali o tubulari 3) produzione di anticorpi anti-MB con formazione di immunocomplessi, rilascio di citochine e fattori di crescita responsabili del danno immediato e di quello eventualmente tardivo espresso dalla fibrosi interstiziale. (Tab 4)

Etiopatogenesi

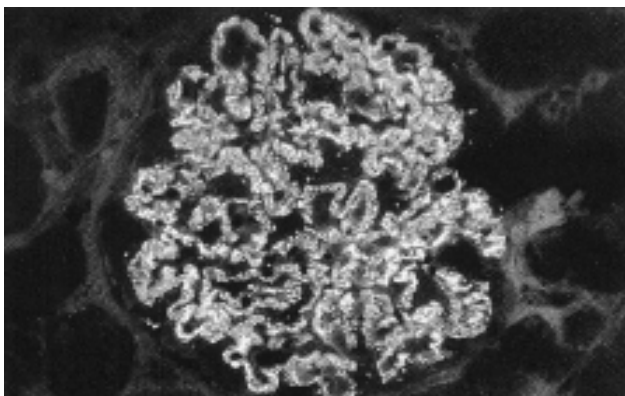
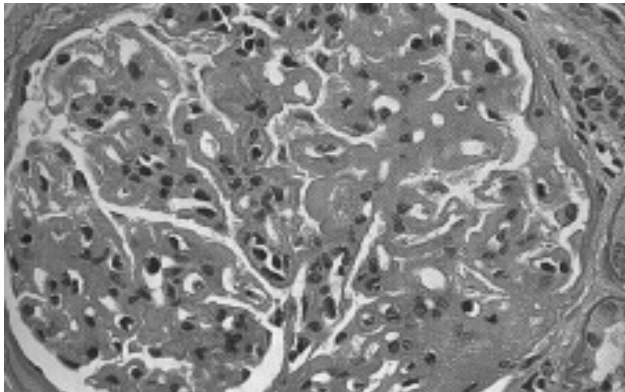
- Reazione da ipersensibilità ritardata cellulo-mediata (infiltrato parenchimale renale, mononucleati)
- Formazione di ATC anti-membrana basale tubulare (aspetto lineale alla IF)
- Costituzione di IC circolanti formati dal farmaco + aptene e anticorpi

Molti farmaci sono in grado invece di indurre una glomerulonefrite con un meccanismo immuno-allergico poiché antigeni tubulari possono provocare una glomerulonefrite membranosa (tipo Heiman).(Tab. 5)

Farmaci Associati a Glomerulonefrite

-Sali d'oro	
-Trimetadione	
-Farmaci con gruppo sulfidrilico:	D-penicillamina Captopril (non Enalapril) Metimazolo
-Fenilbutazone	
-Levamisole	
-Tolbutamide	
-Carbutamide	
-Litio Carbonato	
-Interferon alfa	
Composti mercuriali	

Nel 10% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con sali d'oro, si può osservare una proteinuria nefrosica (oltre 3 gr/die) e se sottoposti a biopsia renale si riscontra frequentemente una glomerulonefrite membranosa. (Fig. 5-6)



Altri farmaci capaci di determinare una glomerulonefrite membranosa sono quelli che contengono nella loro molecola un gruppo sulfidrilico tipo. D-penicillamina ed il captopril (non l'enalapril), in cui compare una proteinuria variabile che scompare dopo 6 -12 mesi dalla sospensione del farmaco.

NEFROPATIA TOSSICA (NTA)

Tossica, è una sostanza capace di provocare a piccole dosi o concentrazioni, lesioni acute o croniche del tessuto con cui viene a contatto. Il rene come già detto è l'organo con il più alto flusso sanguigno

TOSSICITÀ DIRETTA

aminoglicosidi

tetracicline

metossifluorano

cisplatino

analgesici

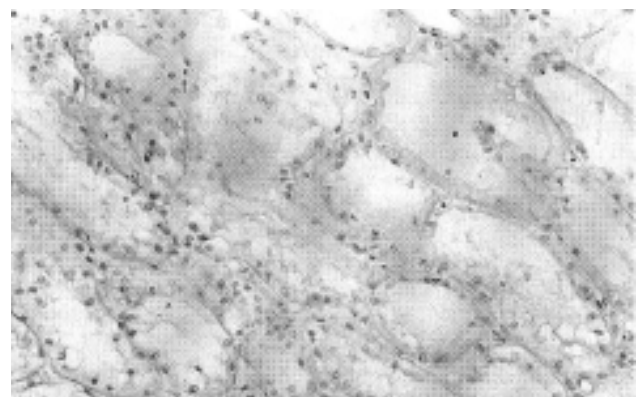
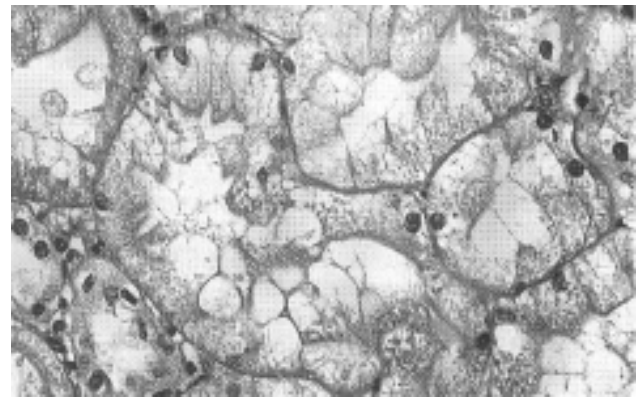
e quindi più esposto alla tossicità inoltre il meccanismo di concentrazione contro corrente permette ai tossici di entrare in contatto con le cellule tubulari e danneggiarle fino alla necrosi tubulare. I

farmaci più frequentemente implicati sono indicati nella tabella (Tab. 6)

Il quadro clinico è in genere caratterizzato da I.R.A. oligurica. I pazienti con diabete, età avanzata, grave proteinuria o disidratati sono quelli a più alto rischio per la comparsa di nefrotossicità. Il danno dipende dalla dose, occorre quindi come prevenzione ridurre il dosaggio e/o la durata della somministrazione, specialmente se è presente una alterazione della funzionalità renale.

Gli aminoglicosidi hanno un catabolismo renale ed un tropismo per la corticale. Il danno è presente nei tubuli prossimali dove si osservano lesioni cellulari con scomparsa del brush-border con la caratteristica presenza nel citoplasma di corpi mieloidi (di origine lisosomiale) fino a quadri di necrosi tubulare (Fig. 7-8).

I glomeruli non mostrano lesioni .



Clinicamente il danno renale è progressivo e dose dipendente. Dopo i primi giorni di terapia compare poliuria per difetto di concentrazione delle urine, aumentata escrezione degli enzimi urinari, di membrana e lisosomiali (AAP, NAG, GAMMA-GT). Altri segni di danno tubulare prossimale sono: la perdita con le urine di potassio, magnesio, aminoacidi, glucosio, e grandi quantità di beta 2 -microglobulina (proteina di origine tubulare).

Dopo 7-8 giorni, compare I.R.A. di gravità variabile in genere a diuresi conservata, oliguria nel 30-40% dei casi. La funzione renale non migliora anche se si sospende il farmaco per la lunga emivita tissutale ed accumulo nella corticale.

La durata media dell' I.R.A. è di 15-20 giorni.. Il 30 % dei pazienti necessita di emodialisi e comunque nella maggior parte dei casi la reversibilità a volte è incompleta.

Altri farmaci, l'aciclovir, il methotrexate, la metilsergide, danno luogo a precipitati intratubulari a causa della loro scarsa solubilità.

Per ridurre la nefrotossicità dei farmaci, è importante che debbano essere impiegati a dosaggi calcolati tenendo conto della funzione renale dei pazienti e per tempi brevi (meno di 10 gg). In tali condizioni è improbabile che il danno tossico si instauri mentre l'incidenza aumenta con il contemporaneo uso di diuretici o altri farmaci nefrotossici come le cefalosporine.

La nefropatia da cisplatino, determina un quadro clinico bifasico: prima poliuria e funzione renale normale, in un secondo tempo la poliuria persiste, ma il filtrato si riduce.

La nefropatia da litio, provoca poliuria e polidipsia secondaria. La poliuria è insensibile alla somministrazione di ADH e quindi il quadro clinico ricorda il quadro del diabete insipido nefrogenico. Nel tempo si instaura una ridotta capacità a concentrare le urine. (Tab. 7)

NEFROPATIE TUB-INTERSTIZIALI TOSSICHE: QUADRI CLINICO UMORALI

Insufficienza renale acuta

Insufficienza renale cronica

Diabete insipido

Sindrome di Fanconi

Deficit tubulari

NEFROPATIA ISCHEMICO TOSSICA (Nefropatia da analgesici, Ciclosporina Ace-inibitori)

NEFROPATIA DA ANALGESICI

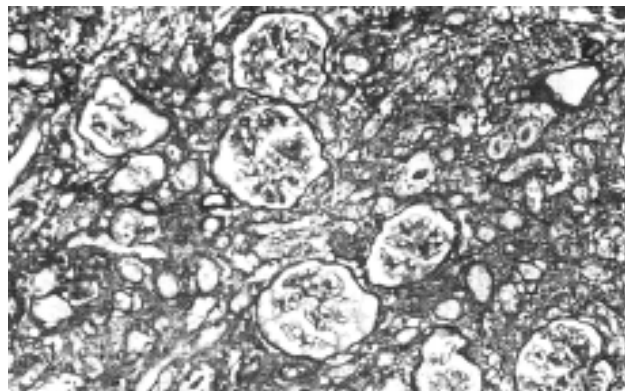
Anche se il quadro è ascrivito alla fenacetina, la nefropatia è rara in chi assume un solo analgesico mentre si sviluppa in chi fa uso di una combinazione di farmaci analgesici (fenacetina, codeina, caffeina), per lungo tempo.

Si calcola che l'assunzione di 3 Kg di farmaco per almeno 5 anni siano la dose minima per avere lesioni. Tale nefropatia rappresenta il 7% dei casi di I.R.C.

La cessata assunzione di analgesici si associa spesso a stabilizzazione o miglioramento della funzione renale e per tale motivo è importante una diagnosi precoce.

La lesione inizia nella papilla (zona midollare pro-

fonda, dove si concentra il farmaco) per insulto vascolare con lesioni necrotiche a focolaio. La fibrosi interstiziale nella corticale è secondaria alla ostruzione che si ha in seguito alla necrosi papillare. (Fig 9)



I capillari mostrano capillarosclerosi che è una lesione tipica della nefropatia. I glomeruli prima normali, vanno incontro in seguito, a vari gradi di ialinizzazione.

I meccanismi coinvolti nella patogenesi sono 2:

1) l'effetto tossico diretto del farmaco sui tubuli nella midollare profonda,

2) l'interferenza con il flusso renale nella papilla a livello dei vasa recta, poiché tutti i FANS e l'aspirina inibiscono la sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici e possono determinare ipossia tissutale a livello renale.

Clinicamente chi abusa di analgesici sono in genere donne, dopo i 30 anni cefalalgiche. Il quadro clinico è variabile, può essere silente per tanto tempo anche se precocemente si può avere un deficit di concentrazione e di riassorbimento del sodio, di diluizione e più raramente un deficit di acidificazione. Per anni il solo sintomo può essere la poliuria, una modica proteinuria, acidosi metabolica prima che compaia insufficienza renale cronica.

Si possono avere delle fasi acute con ematuria macroscopica, febbre, colica renale per necrosi papillare acuta. L'urografia mostra in questi casi la necrosi papillare.

Nelle fasi più avanzate l'ecografia renale mostra dei reni di ridotte dimensioni.

NEFROPATIA DA A.C.E INIBITORI

Questi farmaci largamente usati nella pratica clinica come ipotensivi sono inibitori dell'enzima di conversione AT1-AT2. e riducono 1) sia le resistenze periferiche che il volume circolante per inibizione dell'aldosterone 2) Bloccano l'azione delle chininasi responsabili della degradazione delle chinine ad azione vasodilatatrice diretta o mediata dalle prostaglandine. Se somministrate a pazienti con stenosi delle arterie renali o nel monorene con stenosi dell'arteria renale, si può instaurare un

I.R.A. o un peggioramento della funzionalità renale se era già compromessa, poiché abbassando la pressione arteriosa sistemica si può ridurre anche la P.A. intrarenale e in tal caso viene meno il meccanismo compensatorio di vasocostrizione dell'arteriola efferente e vasodilatatorio dell'arteriola afferente che permette una filtrazione efficace in caso di abbassamento della pressione intrarenale. L'associazione con diuretici, l'ipovolemia, la perdita di sodio, disidratazione, l'associazione con FANS, l'età avanzata possono presentare fattori di rischio per l'instaurarsi dell'insufficienza renale acuta.

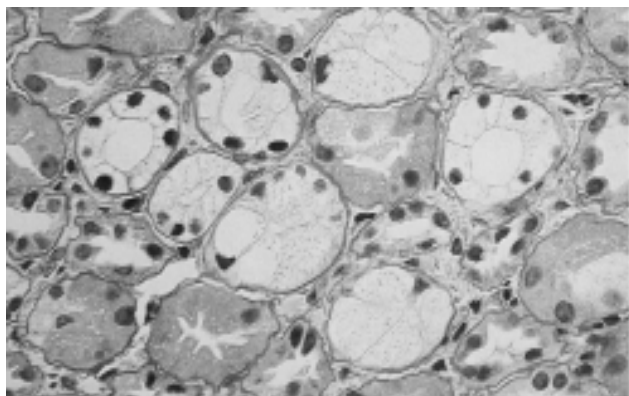
Nella maggioranza dei casi, sospendendo l'A.C.E. inibitore ed attuando opportune terapie reidratanti si ha un recupero della funzionalità renale.

NEFROPATIA DA CICLOSPORINA

Con l'uso della Ciclosporina nella terapia dei trapianti, si può assistere ad un danno renale di tipo tossico-ischemico. La ciclosporina provoca una vasocostrizione generalizzata delle arteriole renali indotta dalla sintesi del trombassano A2, fattore vasocostrittore e proaggregante piastrinico con successiva ischemia e attivazione piastrinica intrarenale. Questo meccanismo, spiegherebbe perché il quadro dell'I.R.A. che si riscontra con l'uso di ciclosporina (legato all'ischemia), sia reversibile con la sospensione del farmaco, mentre l'I.R.C. per l'instaurarsi di lesioni anatomiche (lesioni vascolari e fibrosi interstiziali) sia irreversibile.

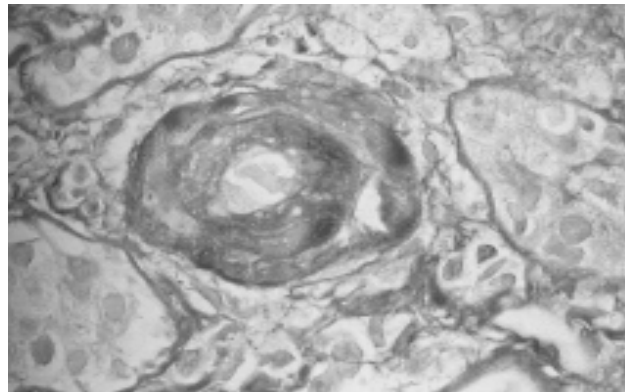
L'ipertensione arteriosa che complica l'uso di tale farmaco è in relazione alle alterazioni renali precedentemente descritte ma può derivare dal fatto che la ciclosporina stimola il sistema renina-angiotensina ed inibisce il sistema delle chinine. Clinicamente si hanno casi di insufficienza renale acuta, sub-acuta, cronica, ipertensione arteriosa, alterazioni elettrolitiche (iperkaliemia, ipomagnesemia).

La tossicità acuta da ciclosporina si ha nelle prime settimane dal trapianto e inizialmente è un danno funzionale senza alterazioni istologiche solo con iniziale vacuolizzazione delle cellule tubulari per una costrizione arteriolare renale.(Fig10)

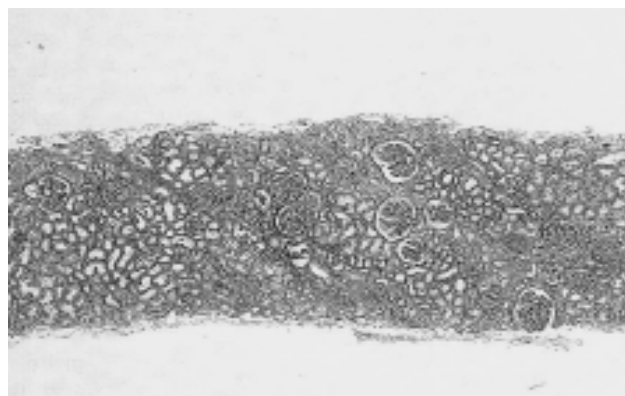


In questa fase occorre valutare i livelli ematici della ciclosporina poiché l'effetto tossico è reversibile con la riduzione o eventuale sospensione del farmaco.

La nefrotossicità cronica determina una lesione a carico delle piccole arterie con vacuolizzazione della muscolatura liscia e delle cellule endoteliali fino alla necrosi miocitaria. (Fig 11)



L'ischemia che ne risulta, provoca sclerosi dei glomeruli, atrofia e fibrosi striata dell'interstizio.(Fig 12)



Queste alterazioni sono irreversibili anche se c'è un miglioramento funzionale sospendendo il farmaco e somministrando altri immunosoppressori (tipo azatioprina).

Alcuni accorgimenti da attuare per ridurre la nefrotossicità da ciclosporina sono usare il farmaco in pazienti con filtrato glomerulare > 50 ml/min, controllare i livelli plasmatici che devono essere compresi tra 100 e 400 ng/ml, ridurre la dose ed eventualmente sospendere la terapia se presente un incremento della creatininemia > 50%, evitare l'uso contemporaneo di altri farmaci nefrotossici o che aumentano i livelli plasmatici di ciclosporina per interferenza con il citocromo P 450, impiego di farmaci in grado di contrastare gli effetti della stimolazione del trombassano, come calcio antagonisti e/o microdosi di aspirina.

Bibliografia

- Le nefropatie tubulo-interstiziali acute e croniche: F. Ferrario, L. Cagnoli et al. 1995 Wichtig Editore
- Cameron JS. Allergic Interstitial nephritis: clinical feature and pathogenesis. Quart J Med 1988, 250: 97-115
- La nefrotossicità da farmaci: G. Buccianti, M.L. Bianchi et al. Tecniche Nefrologiche e dialitiche 1993 – Wichtig ed.
- Bennet WM, Elzinga LW, Porter GA. Tubulointerstitial disease and toxic nephropathy, in the kidney. Brenner BM, Rector FC, eds. Philadelphia: Saunders Wb. Company, 1991; II: 1430

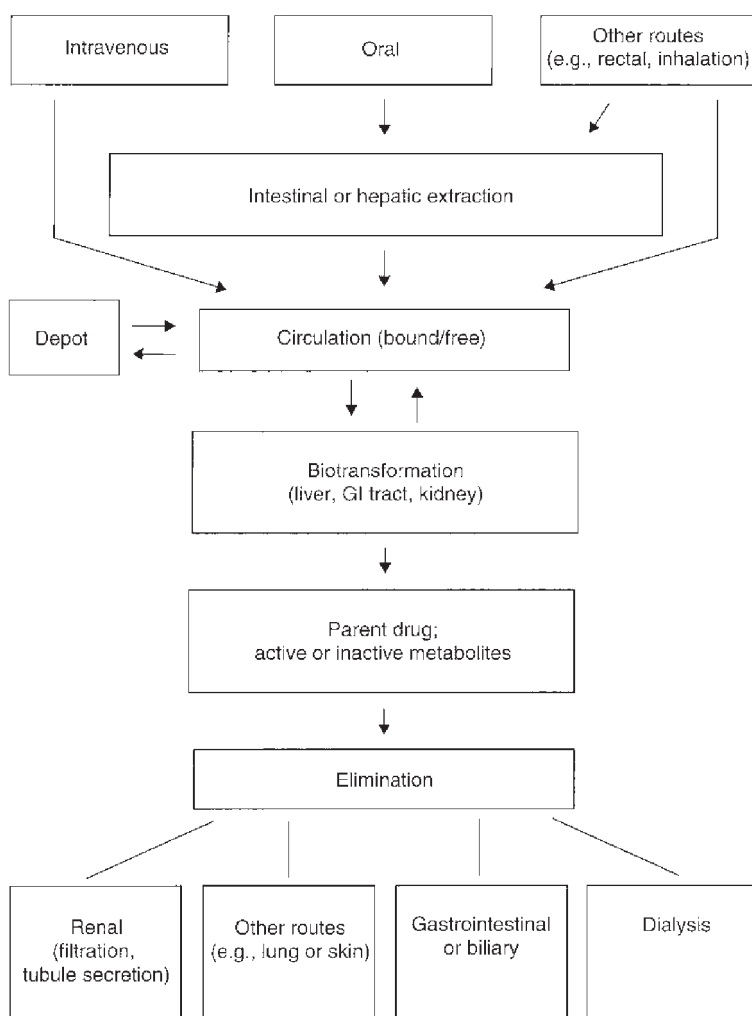
FARMACOCINETICA E RENE

U.O. di Nefrologia e Dialisi Osp. S. Donato-Arezzo

I pazienti con deficit della funzione renale, spesso anziani, con frequenti comorbidità che richiedono terapie multiple, sviluppano frequentemente effetti collaterali da farmaci per una alterata farmacocinetica. Se poi vengono sottoposti a dialisi, aumentano le variabili che influenzano la farmacocinetica per cui occorre modificare la posologia dei farmaci per evitare gli effetti tossici, raggiungendo nello stesso tempo l'efficacia terapeutica.

PRINCIPI GENERALI DI FARMACOCINETICA

Gli effetti farmacologici di un farmaco dipendono dalla sua concentrazione o dei suoi metaboliti a livello del siero e quindi nei recettori tissutali. Uno schema di farmacocinetica applicato ai pazienti con malattie renali è riportata nella FIG.1.



Come si può notare, prima dell'eliminazione renale vi sono varie tappe che possono influire sulla

concentrazione del farmaco.

Assorbimento

La biodisponibilità e l'assorbimento di un farmaco è correlato alla quota di farmaco che raggiunge la circolazione. La cinetica di questi effetti è complessa e varia con le proprietà fisico-chimiche del farmaco e la sua formulazione, il dosaggio, gli eccipienti, la via di somministrazione, l'integrità delle superfici di assorbimento, la presenza di altre sostanze nel sistema gastrointestinale (cibo e altri farmaci) ecc. Ad esempio l'eritromicina aumenta la biodisponibilità della ciclosporina per inibizione intestinale ed epatica del citocromo P-450 che metabolizza la ciclosporina.

Distribuzione

La distribuzione di un farmaco dipende dalle sue proprietà fisicochimiche e dalle variabili dell'individuo. Il valore di questa distribuzione viene definito dal volume di distribuzione che è uguale al volume di fluido necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica osservata (TAB.1).

Volume di Distribuzione

È il volume di fluido nel quale il farmaco deve essere diluito per avere una concentrazione uguale a quella plasmatica

$$V_d = \frac{f \times D}{C}$$

C = concentrazione del farmaco
f x D = assorbimento frazionale

DIPENDE DA:

Superficie corporea
Obesità
Età
Legame con le proteine
Legame tissutale
Funzionalità tiroidea
Funzionalità renale
Gittata cardiaca

La formula mostra come il volume di distribuzione è inversamente proporzionale alla concentrazione plasmatica del farmaco. Da essa si può calcolare la sua concentrazione se è conosciuto la frazione assorbita. Il volume di distribuzione è relativamente costante per un dato farmaco, ma esistono fattori individuali che lo possono modificare come la superficie corporea, l'obesità, l'età, il legame proteico e tissutale, la funzione tiroidea, la gittata cardiaca e la funzione renale.

I farmaci liposolubili hanno un largo volume di distribuzione per una bassa concentrazione nel plasma. Anche i farmaci con elevata avidità tissutale hanno un largo volume di distribuzione. Il legame proteico, che rende il farmaco inattivo e metabolicamente inerte, è un fattore importante

per la sua distribuzione (TAB.2).

Concentrazione plasmatica dei farmaci

Dipende da:

- legame con le proteine: un alto legame con le proteine riduce la quantità di farmaco attivo
- legame tissutale: un alto legame tissutale riduce la quantità di farmaco attivo

-volume ematico

- Nell' I.R. per alcuni farmaci si riduce il legame con le proteine per:
- spostamento competitivo con i siti di legame proteici da parte di metaboliti tossici
 - riduzione della protidemia: in genere albuminemia
 - sintesi di proteine con siti di legame alterati

- AUMENTA LA QUOTA LIBERA DEL FARMACO

Un farmaco che ha un elevato legame proteico è ridotto nel plasma per cui il suo volume di distribuzione sarà molto alto. I fattori che aumentano il legame con le proteine sono vari come la carica elettrica, il pH, il potere idrofobico o idrofilico ecc. Come mostrato dalla tabella 2, l'insufficienza renale, per effetto delle tossine uremiche che riducono l'affinità verso le proteine con un meccanismo competitivo, modifica il legame con le proteine e l'assorbimento tissutale per cui la quota libera di alcuni farmaci aumenta e quindi si riduce il loro

volume di distribuzione. Poi nelle malattie renali si può riscontrare un' ipoprotidemia nelle sindromi nefrosiche e nella malnutrizione da uremia. Es. la digossina ha una alta affinità tissutale con conseguente bassa concentrazione plasmatica ed alto volume di distribuzione. Nell'insufficienza renale la digossina viene spiazzata dai legami tissutali per cui la sua concentrazione plasmatica aumenta. La TAB.3 riporta i farmaci che hanno un ridotto legame proteico o tissutale in corso di insufficienza renale.

TABLE 60-1. Drugs Known to Be Associated with Reduced Plasma Protein Binding in Renal Failure

Acids	Bases	Tissue Binding
Barbiturates	Diazepam	Cardiac glycosides
Clofibrate	Mexiletine	Methotrexate
Diazoxide	Triamterene	
Digitoxin		
Furosemide		
Methotrexate		
Metolazone		
Penicillins		
Phenytoin		
Probenecid		
Salicylates		
Sulfonamides		
Warfarin		

ELIMINAZIONE

La clearance totale corporea di un farmaco (tab. 4) è uguale alla somma di tutte le clearance

Eliminazione

La clearance corporea del farmaco è la somma di tutte le clearance

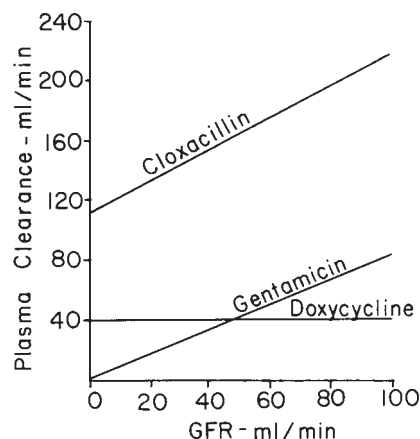
$$Cl P = Cl r + Cl nr$$

Cl P = clearance plasmatica

Cl r = clearance renale

Cl nr = clearance non renale = eliminazione metabolica + eliminazione per via G.I., biliare, polmonare, cutanea, etc.

individuali per cui l'eliminazione di un farmaco può avvenire per via renale, per via non renale o per le due vie combinate. Nella fig.2 è riportata la relazione tra clearance plasmatica e filtrato glomerulare (GFR) per tre antibiotici con vie diverse di eliminazione.



La Gentamicina viene eliminata esclusivamente per vie renale e la sua clearance plasmatica si riduce con il ridursi del filtrato glomerulare. La Doxyciclina è escreta per via non renale e la sua clearance non si modifica con il ridursi del filtrato. La Cloxacillina ha ambedue le vie di eliminazione e la sua clearance si riduce con il ridursi del filtrato, ma non raggiunge il valore zero come la Gentamicina.

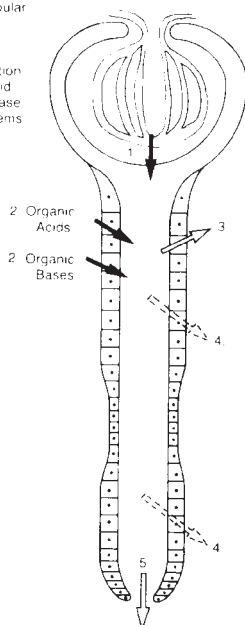
La clearance non renale o metabolica: alcuni farmaci sono eliminati completamente per via non renale, mentre altri sono trasformati in metaboliti che vengono poi escreti. L'insufficienza renale può alterare la biotrasformazione dei farmaci. Le vie usuali del metabolismo includono l'ossidazione, la riduzione, l'idrolisi e la sintesi. La TAB.5 riporta le alterazioni metaboliche più importanti provocate dall'insufficienza renale.

La clearance renale: l'eliminazione renale avviene per filtrazione glomerulare e per secrezione tubulare (FIG.3).

Variable	Effect	Condition
Absorption	Decrease in uremia	Edema of gastrointestinal tract Chronic nausea and vomiting Autonomic neuropathy (diabetes, uremia) Peritonitis with reduced peristalsis Drug interactions—phosphate binders Acidic drugs with acid binding greater than 80% Lower “disposable” levels of phenytoin
Distribution	Higher free fraction of drugs in plasma in uremia Lower concentrations of total drug Lower volume of distribution of digoxin Loss of binding proteins	Acidic drugs with acid binding greater than 80% Lower “disposable” levels of phenytoin Nephrotic syndrome, malnutrition Multiple drugs (see Table 60-2)
Metabolism	Decreased rate of metabolism Accelerated drug excretion	Induced cytochrome P-450 metabolism of phenytoin Propofol Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D hydroxylation Decreased insulin metabolism
Excretion	Decreased parent drug excretion Decreased excretion of active metabolites Altered drug distribution at tissue receptor sites Metabolic effects of renal disease	Multiple drugs Concomitant serum electrolyte changes Acidemia and hyperkalemia affect cardiac drugs Salt substitutes, K ⁺ -sparing diuretics, β-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors
Increased tissue drug sensitivity		Amicarb, lincosamides Antibiotics: penicillins Succinylcholine, tricyclics Multiple drugs
Altered metabolic loads		

Drugs enters tubular fluid by

1. Filtration
2. Tubular secretion via organic acid and organic base transport systems



Drug is removed from tubular fluid by

3. Proximal tubular reabsorption (active)

- and
4. Passive reabsorption

This is influenced by

- a. lipid solubility and pKa of drug
 - b. pH and flow rate of tubular fluid
5. Excretion via urine

La filtrazione glomerulare permette il passaggio di ogni molecola dissociata o indissociata che non sia legata alle proteine plasmatiche e che abbia dimensioni piccole in modo da passare il filtro della parete capillare glomerulare (TAB.6)

Clearance Renale

Dipende da: filtrazione glomerulare
secrezione tubulare
riassorbimento tubulare

$$Cl_r = (Fu \times GFR) + \text{secrezione} - \text{riassorbimento}$$

Fu = frazione farmaco non legata alle proteine

La filtrazione avviene per passaggio del farmaco attraverso la parete dei capillari glomerulari

DIPENDE DA:

- P.M. < 60.000 D. : i farmaci legati alle proteine o ai lipidi non passano
- carica elettrica: i farmaci anionici non passano

Invece il trasporto tubulare è bidirezionale. Alcuni acidi e basi organiche sono sia secrete che riassorbite principalmente nel tubulo prossimale.

Nei pazienti nefropatici è ovvio una riduzione della clearance per via renale. Se aumenta la clearance non renale, la clearance plasmatica rimane inalterata.

Farmaci non legati di basso peso molecolare passano facilmente il filtro glomerulare, mentre i farmaci legati alle proteine non passano. Quando la parete glomerulare è alterata, passano le proteine anche di alto peso molecolare e con loro i farmaci. Un esempio è la furosemide che legata all'albumina,

viene filtrata dai glomeruli nella sindrome nefrosica per cui il suo effetto diuretico è ridotto.

Quando la malattia renale riduce il numero dei nefroni, la capacità di eliminazione si riduce con la diminuzione del filtrato. Nelle fasi terminali dell'insufficienza renale i farmaci ad eliminazione renale si accumulano per cui è necessario ridurre il dosaggio.

Il rene può metabolizzare alcuni farmaci. Enzimi come componenti del citocromo P-450 si trovano nelle cellule epiteliali renali. Il metabolismo della vit. D e dell'insulina si riducono con la progressione dell'insufficienza renale.

Il trasporto tubulare e la secrezione di acidi organici sono alterati dall'accumulo di tossine nell'uremia che competono con il loro trasporto. Farmaci come il metotrexate, le sulfoniluree, penicilline, cefalosporine possono provocare effetti tossici perché la loro secrezione tubulare si riduce quando il filtrato glomerulare si riduce. L'alterazione del trasporto tubulare di Na e Cl altera l'escrezione dei diuretici causando la resistenza ai diuretici. Alcune basi organiche come la cimetidina, procainamide e etambutolo vanno incontro a secrezione tubulare. Una interferenza competitiva si osserva con altre basi organiche. Alcuni farmaci sono soggetti ad un riassorbimento passivo tubulare che dipende dal flusso urinario, dal pH urine, ionizzazione liposolubilità. (TAB.7)

Secrezione Tubulare

- I farmaci lipido-solubili diffondono attraverso le cellule tubulari, quelli idro-solubili no.

Riassorbimento Tubulare

- avviene nel tubulo prossimale
- può essere attivo o passivo
- dipende dal pH urine

Gli acidi organici vengono eliminati maggiormente se il pH è alcalino (es. l'escrezione del salicilato aumenta di 6 volte se il pH passa da 6 a 8) Il contrario per le basi organiche.

La forma nonionica di un farmaco è più liposolubile e quindi diffonde più facilmente attraverso la parete tubulare. Es. l'aspirina si trova in forma non

ionizzata nelle urine. Un aumento del pH urinario aumenta la quota ionizzata per cui viene ritardato l'assorbimento e aumentata l'escrezione renale. Con un pH acido l'escrezione si riduce. In caso di avvelenamento da salicilati è importante alcalinizzare le urine.

CONCENTRAZIONE PLASMATICA E EMIVITA

La quota eliminata di un farmaco è fissa per unità di tempo e viene espressa dalla sua emivita ($t_{1/2}$) che è il tempo richiesto perché la concentrazione plasmatica di un farmaco si riduca del 50%. La concentrazione steady-state che è la concentrazione di equilibrio tra il plasma e i depositi tissutali, equivale a 4-5 volte il valore di emivita. L'emivita viene espresso da questa formula:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_r + K_m}$$

dove K_r = costante di eliminazione renale.

K_m = costante di eliminazione metabolica (non renale).

Da questa formula si rileva che se si riduce l'escrezione renale, il $t_{1/2}$ aumenta.

La clearance di un farmaco dipende dal $t_{1/2}$ e dal volume di distribuzione. (TAB.8)

Concentrazione Plasmatica di un Farmaco

$$CSS = \frac{\text{dose} \times t}{\text{intervallo} \times V_d}$$

CSS = concentrazione plasmatica allo steady-state

$T_{\frac{1}{2}}$ = tempo per ridurre la concentrazione del 50%

La formula mostra che la concentrazione plasmatica di un farmaco aumenta se aumenta il $t_{1/2}$, se aumenta la dose, se si riduce l'intervallo e se si riduce il V_d . (Volume di distribuzione).

SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO NELL'INSUFFICIENZA RENALE

Un farmaco si può somministrare iniziando con una dose di carico per raggiungere rapidamente il livello terapeutico steady-state e poi con una dose di mantenimento oppure iniziando con una dose di mantenimento raggiungendo lo steady-state più lentamente (3.3 volte il tempo di emivita). Nell'insufficienza renale la dose di carico in genere resta invariata, mentre la dose di mantenimento se il farmaco ha una eliminazione renale, deve essere modificata. Come viene riportato dalla TAB.9 abbiamo tre modi per modificare la dose del farmaco

1) ridurre il dosaggio

2) aumentare l'intervallo di somministrazione

3) usare i due metodi precedenti.

Per ridurre il dosaggio bisogna determinare il valore del filtrato glomerulare. Da alcuni anni i nefrolo-

Regole per la somministrazione dei farmaci In caso di I.R.C.

Dose di carico: è la dose per raggiungere lo steady-state in breve tempo.
(in I.R. rimane immodificata)

Dose di mantenimento: - riduzione del dosaggio
- aumento intervallo
- i due metodi precedenti

Metodo per ridurre il dosaggio: ridurre la dose in percentuale alla riduzione del filtrato glomerulare

gi hanno convenuto di valutare il filtrato glomerulare non con la clearance della creatinina che ha troppe variabili, tra cui la sovrastima nell'insufficienza renale del filtrato rispetto al valore reale e l'errore dovuto alla difficoltà di una raccolta esatta delle urine di 24 ore, ma con una formula che parte dalla creatinemia e tiene conto del peso e dell'età. La formula di Cockcroft-Gault che viene utilizzata per la determinazione del filtrato glomerulare è riportata nella TAB.10. in cui sono mostrati due esempi per far capire come l'età, a parità di peso e creatinemia incide sul filtrato glomerulare.

Metodo per Calcolare il filtrato Glomerulare (Formula di Cockcroft-Gault)

$$\frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica}} \quad (\times 0,85 \text{ donne})$$

Es. 1 : uomo di 30 aa, peso 70 kg, creatinina 1,2 mg/dl
 $140 - 30 = 110 \times 70 = 7700$
 $\frac{7700}{72 \times 1,2} = 89,1$

Es. 2 : uomo di 70 aa, peso 70 kg, creatinina 1,2 mg/dl
 $140 - 70 = 70 \times 70 = 4900$
 $\frac{4900}{72 \times 1,2} = 56,7$

DIALISI DEI FARMACI

Un importante via di rimozione dei farmaci è la dialisi. Nell'uremico terminale la via di eliminazione renale è ridotta praticamente a zero per cui si possono utilizzare farmaci ad eliminazione renale solo se sono dializzabili. Inoltre la dialisi può rimuovere farmaci utili per cui il loro livello terapeutico rischia di essere inferiore alla dose efficace e quindi dopo dialisi andrà somministrata una dose supplementare. Vari sono i fattori che incidono sulla dializzabilità di un farmaco (TAB.11).

I principali sono :

1) il peso molecolare. Farmaci di peso molecolare inferiore a 500 passano le membrane di cuprophane facilmente, mentre non passano quelli con peso superiore a 1000. Tuttavia con membrane sintetiche che hanno pori di dimensioni maggiori, passano farmaci come la vancomicina che ha un peso molecolare di 1800

2) il legame proteico. I farmaci legati alle proteine

Clearance con la Dialisi

La filtrazione dipende da:

1)Peso molecolare

Filtri per emodialisi, peso molecolare < 500 D.

Filtri per emofiltrazione, peso molecolare < 5200 D.

Penicilline, Cefalosporine, P.M. < 500 D.

Eritromicina P.M. 734 D.

Amfotericina P.M. 960 D.

Vancomicina P.M. 1800 D.

2)Legame con le proteine

(es. il Propanololo, P.M. 259 D. non passa)

3)Farmaci idrosolubili e liposolubili

4)Concentrazione plasmatica

non passano la membrana del filtro di dialisi. Come detto in precedenza, sappiamo che l'uremia di per sè può ridurre il legame proteico dei farmaci, effetto osservabile anche in caso di malnutrizione per la comparsa di ipoalbuminemia per cui aumenta la quota di farmaco libera e quindi dializzabile.

3) il volume di distribuzione. Quando il volume di distribuzione di un farmaco è elevato, la dializzabilità è minima e l'emivita prolungata. I farmaci con volume di distribuzione < 1 l/kg sono facilmente dializzabili, mentre lo sono difficilmente se è > 2 l/kg

Altri fattori importanti sono legati ai materiali e alle tecniche di dialisi come tipo di membrana, superficie, interazioni elettriche, diffusione e convezione la cui conoscenza è importante per il nefrologo per scegliere il farmaco e il suo dosaggio.

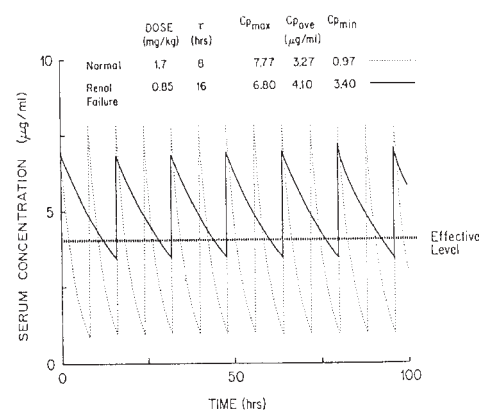
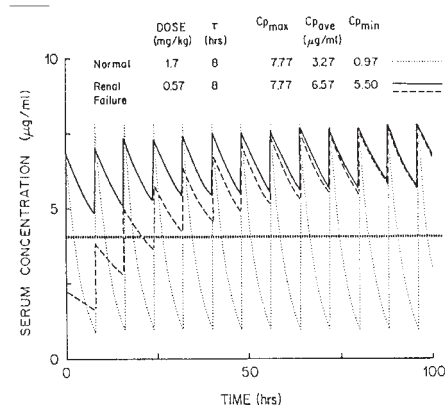
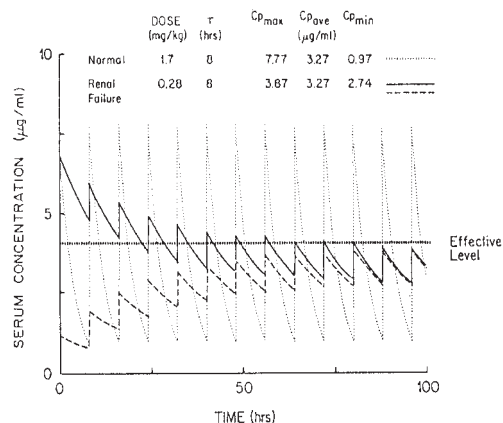
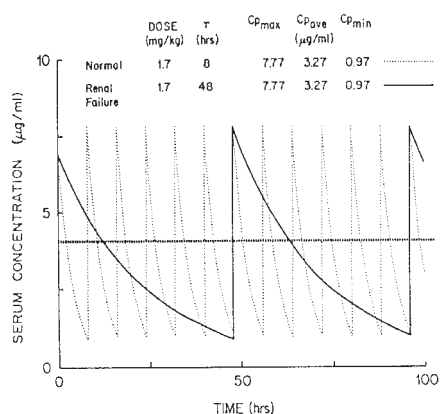
NORME PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI NELLE MALATTIE RENALI

Una regola empirica, ma valida è quella di ridurre il dosaggio di un farmaco che abbia una eliminazione prevalente renale di un valore pari alla riduzione del filtrato glomerulare. Considerato 100 il valore normale, si riduce in

proporzione al valore calcolato con la formula di Cockcroft e se il filtrato risulta 50 ml/min, il dosaggio del farmaco va ridotto del 50%.

L'obiettivo è quello di ottenere una concentrazione terapeutica evitando la tossicità. Nelle FIG 4 e 5 vengono riportate le variazioni delle concentrazioni plasmatiche della Gentamicina, farmaco ad eliminazione renale, variando le dosi e l'intervallo di somministrazione in un paziente con funzione renale normale (linea tratteggiata) e in uno con filtrato pari al 20% della norma. (linea continua)

Nella FIG.4, lato sinistro, è stato mantenuto invariato il dosaggio (1,7 mg /Kg ev) di gentamicina, mentre è aumentato l'intervallo di somministrazione da ogni 8 ore del sogg.normale a 48 ore. Poiché la dose minima efficace è pari a 4 microg/ml (retta continua), si vede come i livelli sierici quasi sempre sono al di sotto della dose efficace. Nella FIG.4, lato destro, il dosaggio è ridotto al 20% (0,28 mg/kg) del normale, mantenendo invariato l'intervallo. Se si inizia con una dose di carico e poi di mantenimento (linea continua) si osserva come all'inizio i livelli sierici siano superiori alla dose efficace, ma poi si mantengono inferiori. Nella FIG.5, lato sinistro, il dosaggio è ridotto al 33% del normale (0,57 mg/kg) e i livelli sierici di



Gentamicina sono sempre superiori alla dose terapeutica per cui si rischia la tossicità. Nella FIG.5, lato destro, il dosaggio è stato ridotto del 50%, (0,85 mg/kg) ma l'intervallo è stato raddoppiato da 8 ore a 16 ore. In questo caso i livelli sierici oscillano attorno alla soglia terapeutica efficace per cui si è ottenuto il miglior risultato. In base ai principi di farmacocinetica sopraripportati, nella TAB.12 mostriamo alcuni esempi pratici di terapia farmacologica nei nefropatici in rapporto al filtrato glomerulare. I farmaci indicati differiscono soprattutto per il legame proteico e la via di eliminazione. Per la digossina sono riportati i due metodi di variazione della dose: riduzione del dosaggio o aumento dell'intervallo di somministrazione.

Bibliografia

- ¹ Use of Drugs in patients with renal failure. In "Diseases of the Kidney " ed. R.W.Schrier and C.W.Gottschalk. Publ. Little ,Brown and Company 1998
- ² Pharmacokinetics of drugs and the effects of renal failure. In " Textbook of Nephrology " ed.S.G.Massry and R.J.Glasscock. Publ.Williams and Wilkins 1999
- ³ Handling of drugs in kidney disease.In "Oxford Textbook of Clinical Nephrology" ed. A.L.Davison.J.S.Cameron et al .Publ. Oxford University Press 2001
- ⁴ Prescribing drugs in renal disease .In " Brenner e Rector. The Kidney "ed B.M.Brenner. Publ. W.B.Saunders Company 2002

	Assorb Orale %	legame prot. % (l/kg)	volume distrib.	metabolismo	t ^{1/2}		cl.creat.			effetti Dialisi
					normale	- anefrico	> 50	10-50	< 10	
Allopurinolo	90	0	0,6	oxipurinolo escreto per via renale 100%	1 – 1.6	oxipur. 7 giorni	300	200 (mg/die)	100	oxipur si
Amiodarone	20 – 65	95	66	desetilamiodar. escrez. renale < 1%	25-52	uguale	200-600 (mg/die)	idem	idem	no
Atenololo	50	< 5	1,2	escrez. renale 75%	5-6	42-73	50-100 mg/die	riduz 50%	riduz 75%	±
Digoxina	70	25	8	escrez. renale 70%	40	100	1-1,5mg carico 0,25-0,5 mg 24 h	riduz 50% 36 h	riduz 75% 48-96h	

FARMACI NEFROTOSICI IN ONCOLOGIA

U.O. Oncologia, Ospedale S. Donato, Arezzo

I reni sono gli organi attraverso cui avviene l'eliminazione della maggior parte dei farmaci antineoplastici e dei loro metaboliti e come tali sono esposti al rischio di ricevere un danno. La chemioterapia può causare un danno diretto alle strutture renali (glomeruli, tubuli e dotti collettori) e vascolari, oppure un danno indiretto conseguente all'ipoperfusione, la sindrome emolitico-uremica e infine la sindrome da lisi tumorale, una condizione non direttamente correlata ai farmaci, che si verifica a causa della rapida liberazione di ioni e metaboliti intracellulari, in presenza di grosse masse tumorali di neoplasie ad alto indice proliferativo e chemosensibili.

La tossicità renale è poco frequente in oncologia, non sono molti i farmaci potenzialmente nefrotossici rispetto a tutti quelli disponibili. Inoltre la tossicità è spesso lieve e transitoria non comportando alcun danno permanente per il paziente. Tuttavia la tossicità renale è spesso temuta, intanto perché il paziente oncologico è frequentemente esposto ad un rischio più elevato a causa della malattia e/o precedenti terapie e/o interventi chirurgici poi perché, anche se raramente, esiste la possibilità di una tossicità irreversibile, conseguente dialisi o rischio di morte. I farmaci ad alto potenziale di tossicità sono il cisplatino, l'ifosfamide, la mitomicina C, la streptozotocina, il metotrexate ad alte dosi, l'interleukina-2. Altri farmaci, fra cui la dacarbazina e la L-asparaginasi, sono in grado di causare iperazotemia senza nefrotossicità; esiste anche la possibilità di occasionale tossicità renale irreversibile da parte di cisplatino, ifosfamide, mitomicina, streptozotocina, carmustina, lomustina, gemcitabina, interferone. Il carboplatino e il metotrexate a basse dosi sono in grado di causare sporadica e limitata nefrotossicità.

Fra i farmaci nefrotossici il più noto è sicuramente il cisplatino. Il cisplatino è uno dei farmaci più utilizzati in oncologia quasi sempre in associazione con altri chemioterapici. Fra le principali indicazioni terapeutiche si ricordano i tumori del testicolo, ovaio, polmone, vescica, cervice, endometrio, stomaco, esofago, tiroide, melanoma, osteosarcomi e neoplasie del distretto cervico-faciale. La tossicità del cisplatino è correlata alla dose, è infrequente e modesta per dosi < 50 mg/mq, diventa severa per dosi > 50 mg/mq senza adeguata idratazione. L'idratazione riduce sensibilmente ma non annulla il rischio di nefrotossicità che colpisce circa il 25-30% dei pazienti trattati con dosi di 50-75 mg/mq. Il danno renale si manifesta general-

mente con la diminuzione del filtrato glomerulare, un innalzamento della creatinina, alterazioni ioniche (ipomagnesiemia, ipocaliemia, ipocalcemia, iponatriemia e iperuricemia), il danno renale permanente è occasionale.

La lesione avviene principalmente nei tubuli contorti prossimali e distali ma anche nei dotti collettori, non interessa i glomeruli. Ciò spiega le alterazioni elettrolitiche che sono molto frequenti con la somministrazione del farmaco. L'ipomagnesiemia comunque è sintomatica solo nel 10% dei pazienti. Il meccanismo con il quale il cisplatino determina il danno non è del tutto chiaro. Non è semplicemente il fatto che si tratti di un metallo pesante, in quanto la forma trans non è nefrotossica. Probabilmente il farmaco produce sulle cellule dei tubuli gli stessi effetti citotossici che si verificano nelle cellule tumorali attraverso il legame con il DNA. Sono stati riportati casi di sindrome emolitico-uremica ma solo in schemi di associazione con la bleomicina per cui non è chiaro il ruolo svolto dal cisplatino nello scatenare tale sindrome.

Allo scopo di diminuire la tossicità indotta dal cisplatino è necessaria un'adeguata idratazione per diminuire il tempo in cui il farmaco viene a contatto con i tubuli, idratazione che mantenga la diuresi > 100 ml nelle 2-4 ore precedenti e nelle 4-6 ore seguenti l'infusione, per dosi di 50-80 mg/mq. I diuretici non si sono dimostrati necessari per prevenire la tossicità. Si utilizza soluzione salina perché i cloruri inibiscono l'idrolisi del farmaco contribuendo all'effetto protettivo sui tubuli. Un'altra strategia per prevenire la tossicità è il frazionamento della dose in più giorni. Ovviamente è raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale prima di ogni ciclo. Se possibile si evitano altri farmaci nefrotossici, soprattutto gli aminoglicosidi.

L'utilizzo di farmaci protettori è stato largamente sperimentato, di questi solo l'amifostina ha dimostrato sufficiente azione protettiva contro la nefrotossicità anche se il suo uso è limitato dalla tossicità dell'amifostina stessa che può causare severa ipotensione, nausea e vomito.

Sin dagli anni 70, quando la tossicità per il cisplatino era nota, si è cercato di sintetizzare analoghi meno nefrotossici con attività antitumorale sovrapponibile. Il carboplatino non richiede idratazione ed è sicuramente meno nefrotossico ma può dare tossicità soprattutto se somministrato a dosi elevate o in pazienti pretrattati con cisplatino. Inoltre non sempre può essere considerato un'alternativa al cisplatino perché di efficacia non sovrapponibile in alcune neoplasie.

L'oxaliplatino è un analogo del cisplatino non nefrotossico ma con indicazioni terapeutiche com-

pletamente differenti.

Il metotrexate alle dosi abituali non determina nefrotossicità. Determina tossicità renale acuta e potenzialmente pericolosa quando somministrato ad alte dosi in certe neoplasie, linfomi cerebrali, leucemie linfatiche acute, neoplasie dello stomaco. Esso è escreto con le urine insieme al suo metabolita 7-idrossi-metotrexate che al pH < di 5.7 viene ionizzato precipitando nei tubuli e causando una tossicità che varia dall'ipercreatininemia all'insufficienza renale acuta fino all'anuria. Tale tossicità può essere prevenuta tramite adeguata idratazione da iniziare 12 ore prima della somministrazione del farmaco, alcalinizzazione delle urine (pH > 8) con bicarbonato, utilizzo del leucovorin e monitoraggio della metotrexatemia dopo 24 e 48 ore, evitando farmaci nefrotossici come i FANS.

La mitomicina C è utilizzata nel trattamento delle neoplasie di: stomaco, ano, pancreas, mammella, polmone e vescica (trattamento locale). La tossicità renale della mitomicina C varia da un cronico progressivo aumento della creatinina al quadro fulminante della sindrome emolitico-uremica. Tale sindrome colpisce il 10% dei pazienti trattati, generalmente è dose cumulativa e si verifica più frequentemente per dosi > a 60 mg/mq ma può insorgere anche dopo una singola dose e qualche mese dopo la sospensione del farmaco. La sindrome si manifesta con anemia emolitica che precede di qualche settimana il quadro di insufficienza renale. Sono presenti trombocitopenia, febbre, rash, sintomi neurologici, pericardite, polmonite emorragica, ematuria e proteinuria. La patogenesi non è chiara, sembra che il farmaco produca un danno nell'endotelio glomerulare e vascolare con attivazione delle piastrine, deposizione di trombi di fibrina, insufficienza renale, danno alle emazie con conseguente emolisi. Tale meccanismo può scatenarsi o peggiora in presenza di trasfusioni ematiche. La morte si verifica in più del 50% dei casi. Nonostante non sia sempre possibile prevenire tale condizione, si cerca di non superare la dose cumulativa di 60-70 mg/mq, di monitorare la funzionalità renale e di evitare le trasfusioni ematiche nel periodo in cui viene utilizzato il farmaco.

La tossicità renale dell'ifosfamide si verifica nel 5-30% dei pazienti trattati, è generalmente correlata all'età (< 5aa) e alla dose (aumento del rischio per dosi cumulative > 60 g/mq) ma anche una singola alta dose può causare una serie di anomalie che consistono in alterazioni tubulari (con aminoaciduria, glicosuria, acidosi renale, ipokaliemia, proteinuria e fosfaturia con ipofosfatemia) e con-

seguito ritardo della crescita, la S di Fanconi oppure un incremento della creatinina, con insufficienza renale acuta e necrosi tubulare. Tali alterazioni possono anche non essere reversibili e insorgere anche mesi dopo la sospensione del farmaco. Per ridurre la tossicità il farmaco viene somministrato sempre in dosi frazionate o in infusione continua. Il MESNA non ha alcuna utilità nella prevenzione della nefrotossicità.

La streptozotocina è il farmaco più potenzialmente nefrotossico e la tossicità renale è quella dose limitante. Fortunatamente il suo uso è stato limitato dall'introduzione di farmaci più maneggevoli. La tossicità non sembra essere infatti correlata alla dose pertanto è assolutamente imprevedibile. Il danno avviene a livello dei glomeruli e dei tubuli prossimali con un quadro variabile da iperfosfatemia e proteinuria sino ad acidosi tubulare che generalmente si risolvono con la sospensione del farmaco. L'ipercreatininemia si manifesta dopo e qualche volta può essere irreversibile. La diuresi e l'idratazione possono minimizzare ma non prevenire la tossicità renale. La carmustina e la lomustina, appartenenti come la streptozotocina alla classe delle nitrosuree, sono molto meno nefrotossiche.

Un cenno merita l'IL2, utilizzata nel trattamento di neoplasie renali e melanoma. Essa determina danno renale conseguente all'ipoperfusione, quando somministrata ad alte dosi ev o in infusione continua. L'oliguria e/o la ridotta clearance sono causati dalla cosiddetta "capillary leak syndrome". Durante l'infusione è necessario, ai fini della prevenzione della tossicità, il monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale, con pronta correzione della volemia.

Bibliografia

¹ De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA: Cancer. Principles and Practice of Oncology, 6th edition, cap55 section 8, 2968.

² Kintzel PE: Anticancer drug-induced kidney disorders. Drug Saf. 2001 Jan;24(1):19-38.

³ Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. J Clin Oncol. 1999 Oct;17(10):3333-55.

⁴ Skinner R: Strategies to prevent nephrotoxicity of anticancer drugs. Curr Opin Oncol. 1995 Jul;7(4):310-5

⁵ Vogelzang NJ : Nephrotoxicity from chemotherapy: prevention and management. Oncology (Huntingt). 1991 Oct;5(10):97-102, 105; disc. 105, 109-11.

SINDROME EPATO-RENALE

U.O. Gastroenterologia Ospedale S. Donato, Arezzo

DEFINIZIONE E FISIOPATOLOGIA

La sindrome epato-renale (SHR) è una condizione clinica che si verifica nei pazienti con insufficienza epatica avanzata ed ipertensione portale caratterizzata da riduzione della funzione renale, marcate alterazioni dell'emodinamica sistemica arteriosa e da iperattività dei sistemi vasoattivi endogeni.

In particolare la SHR è caratterizzata da : a) una marcata vasocostrizione renale con conseguente riduzione del flusso plasmatico renale e della velocità di filtrazione glomerulare b) assenza di alterazioni di tipo istologico a carico del nefrone c) una funzione tubulare conservata.

Si associa generalmente al riscontro clinico di una riduzione dei valori pressori e talora di una vera e propria ipotensione arteriosa. La sua incidenza è pari al 18%-39%, rispettivamente ad 1 anno e a 5 anni in pazienti affetti da cirrosi epatica con ascite.

Si distinguono due tipi di SHR: il tipo 1, che è caratterizzata da una rapida e progressiva compromissione della funzione renale, ed il tipo 2, in cui il grado di compromissione della funzione renale risulta stabile nell'arco di settimane o mesi. Il quadro clinico della SHR di tipo 1 è quindi dominato da un'insufficienza renale acuta mentre quello della SHR di tipo 2 è dominato dall'ascite refrattaria.

Sul piano clinico va osservato che spesso la SHR di tipo 1 è preceduta da uno o più fattori scatenanti tra cui: le infezioni batteriche (57%), l'emorragia gastro-intestinale (36%), la paracentesi evacuativa completa (7%).

La prognosi dei pazienti cirrotici che sviluppano la SHR è severa. La mortalità per SHR di tipo 1 è pari al 100% circa dei casi, con una sopravvivenza media dal momento dello sviluppo della SHR inferiore alle 2 settimane.

Sul piano fisiopatologico, l'intensa vasocostrizione renale, che è alla base della SHR, è considerata l'espressione del prevalere dei sistemi vasocostrittori renali (sistema nervoso simpatico, vasopressina, angiotensina II, endotelina, trombossano A2, leucotrieni) su quelli vasodilatatori (peptici natriuretici endogeni, prostacicline, prostaglandine). Esistono numerose osservazioni cliniche e sperimentali a sostegno di questa ipotesi. I pazienti cirrotici con SHR presentano costantemente, rispetto agli stessi pazienti con ascite ma senza SHR, un quadro circolatorio di tipo iperdinamico con incremento della portata cardiaca, ridotte resistenze vascolari periferiche, ridotti valori di pressione

arteriosa con quadri spesso di ipotensione vera e propria. Analogamente i livelli di attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, del sistema nervoso simpatico, della vasopressina e dell'endotelina 1 aumentano nei pazienti con ascite raggiungendo valori estremi in quelli che sviluppano la SHR.

Sul piano sperimentale, un'insufficienza renale acuta può essere provocata in animali cirrotici con ascite mediante la somministrazione di inibitori del rilascio di sostanze che a livello renale svolgono un'azione vasodilatatrice, quali le prostaglandine E2 e I2 (PGE2 e PGI2), i peptici natriuretici endogeni e l'ossido nitrico. Ciò sembra indicare che la SHR si sviluppa quando l'azione antagonista di queste sostanze nei confronti dei vasocostrittori viene meno.

DIAGNOSI

I criteri per la diagnosi di SHR sono stati recentemente rivisti dai membri dell' "International Ascites Club" e distinti in maggiori e minori. I criteri maggiori devono essere tutti verificati prima di porre la diagnosi, mentre ai criteri minori viene attribuito solo un significato aggiuntivo.

a) Criteri maggiori

- diagnosi di epatopatia cronica con grave insufficienza epatica ed ipertensione portale
- ridotta velocità di filtrazione glomerulare come indicato da una creatinemia > 1.5 mg/dl o da una clearance della creatinina < 40 ml/min
- assenza di shock, infezione batterica, recente trattamento con farmaci nefrotossici, disidratazione
- nessun miglioramento della funzione renale dopo sospensione dei diuretici ed espansione del volume plasmatico con 1.5 litri di soluzione salina isotonica
- proteinuria < 500 mg/die
- ecografia renale negativa per uropatia ostruttiva o nefropatia

b) Criteri minori

- diuresi < 500 ml/die
- sodio urinario < 10 mEq/l
- sodio sierico < 130 mEq/l
- numero di emazia nel sedimento urinario < 50 /campo

TERAPIA

Non esiste al momento alcun trattamento efficace per la SHR né di tipo farmacologico né di tipo non farmacologico.

La maggior parte dei tentativi farmacologici sin qui condotti ha avuto come indirizzo quello di attenuare l'intensa vasocostrizione renale attraverso la

somministrazione di sostanze ad azione vasodilatatrice, quali dopamina, PGE₂, PGI, aminofillina, acetilcolina, o attraverso la somministrazione per via endovenosa di inibitori della sintesi di vasocostrittori endogeni quali saralazina, captopril, fenoltaleina e fenossibenzamina e gli inibitori del rilascio del Tx A₂. Nessuno di questi tentativi farmacologici si è però tradotto in un miglioramento della funzione renale.

Per ciò che concerne i trattamenti non farmacologici, emodialisi e dialisi peritoneale sono state impiegate nel trattamento della SHR con risultati assolutamente negativi. Non è stato infatti osservato alcun sostanziale incremento della sopravvivenza nei pazienti con SHR; considerazioni analoghe possono essere fatte a proposito dello shunt peritoneo-giugulare o di altri provvedimenti di tipo chirurgico.

Il trapianto ortotopico di fegato rappresenta oggi la principale opzione terapeutica nel trattamento della SHR, anche se la presenza di SHR al momento del trapianto ne pregiudica la riuscita in termini di sopravvivenza, di costi ed anche in termini di recupero della funzione renale. Ma soprattutto la rapida evoluzione della SHR di tipo 1 rende assai poco probabile l'eventualità che un paziente cirrotico con ascite e SHR possa essere sottoposto in tempi utili ad un trapianto di fegato.

C'è quindi la necessità nell'ambito del problema generale di mettere a punto trattamenti efficaci per la SHR, anche quella di trovare dei trattamenti "ponte" verso il trapianto di fegato. In questo contesto nell'arco degli ultimi tre anni sono state avanzate ipotesi di trattamento sia di tipo non farmacologico che di tipo farmacologico. Le prime si identificano con il TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). È stato infatti riportato un significativo miglioramento degli indici di funzionalità renale in 16 pazienti con SHR dopo il posizionamento di un TIPS con una sopravvivenza a tre mesi del 75%. Anche se occorre osservare che la maggior parte dei pazienti trattati presentava la SHR di tipo 2, cioè quella non rapidamente progressiva, il dato appare assai promettente.

Per ciò che concerne i trattamenti farmacologici, le osservazioni più interessanti si riferiscono a degli approcci assolutamente innovativi basati sulle più recenti acquisizioni relative alla fisiopatologia dell'ascite ed in particolare ai rapporti tra

vasodilatazione arteriosa periferica ed alterazioni dell'emodinamica e della funzione renale. In particolare è stato proposto l'uso di farmaci con azione vasocostrittiva a livello splanchnico (ornipressina o terlipressina) o di un vasocostrittore alfa-agonista (midodrina o noradrenalina) in associazione all'uso di albumina. Angeli et al. hanno invece trattato 5 pazienti cirrotici con ascite e SHR di tipo 1 con midodrina, octeotride, un inibitore del rilascio di glucagone, e albumina umana. Questa ipotesi di trattamento si basa sull'osservazione sperimentale che la sensibilità di un distretto arterioso vasodilatato ai vasocostrittori può essere ripristinata eliminando qualche vasodilatatore in eccesso. Più recentemente, studi prospettici e retrospettivi non controllati hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità della terlipressina, somministrata alla dose di 0.5-2mg ogni 4-6 h, nel trattamento della SHR di tipo 1. Questi studi hanno dimostrato che: 1) un recupero della funzione renale si ottiene nel 65-70% dei casi, 2) il recupero della funzione renale si mantiene in oltre l'80% dei pazienti anche dopo la sospensione del trattamento e 3) l'associazione del vasocostrittore con albumina è indispensabile ai fini della riuscita del trattamento. Benché questi risultati siano preliminari e quindi necessitino di ulteriori conferme, essi appaiono assai incoraggianti per la messa a punto di una terapia efficace della SHR.

Infine, va osservato che il recente impiego di tecniche dialitiche innovative come la MARS (molecular adsorbent recirculating system) hanno di per sé determinato, rispetto a trattamenti medici tradizionali, un recupero della funzione renale associato ad un miglioramento di alcuni parametri di funzione epatica quali l'attività protrombinica e la bilirubinemia totale. A tali miglioramenti del quadro clinico si è associato anche un effetto positivo sulla sopravvivenza a 30 giorni. È quindi facilmente prevedibile che nel prossimo futuro la MARS possa affiancare in studi controllati i farmaci vasocostrittori e l'albumina nel trattamento della SHR di tipo 1.

Bibliografia.

- ¹ Angeli P., Gatta A. La sindrome epato-renale (SHR): una condizione clinica trattabile ? in "Advanced hepatology: management of the patient with severe liver disease". 5TH A.I.S.F. Pre-meeting Course, 2003; syllabus.

NEFROTOSSICITÀ DA ANTIBIOTICI

U.O. Malattie Infettive – Ospedale San Donato, Arezzo

Il rene è esposto più di altri organi al danno da farmaci e quindi anche da antibiotici per vari motivi, soprattutto di tipo anatomico-funzionali:

- elevato apporto ematico a livello renale (25% del flusso ematico totale) e quindi maggior afflusso del farmaco in tale distretto.
- Maggiore estensione della superficie endoteliale a livello renale per cui maggiore suscettibilità al danno da depositi da immunocomplessi circolanti a livello endoteliale.
- Raggiungimento di elevate concentrazioni del farmaco a livello del lume tubulare dopo filtrazione glomerulare in seguito a riassorbimento e spesso anche a secrezione tubulare.

Ricordiamo che gli antibiotici eliminati esclusivamente per filtrazione glomerulare sono gli aminoglicosidi, alcune cefalosporine come cefaloridina, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, polimixine, vancomicina, macrolidi, etambutolo, quelli per secrezione tubulare quasi tutte le betalattamine, sulfamidici, rifampicina, trimetoprim.

Vanno invece incontro a riassorbimento tubulare passivo soprattutto gli antibiotici liposolubili, non legati a sieroproteine ed ionizzati. Dipendendo il grado di ionizzazione di un farmaco dal pH, alcalinizzando o acidificando le urine potrà essere modificata l'eliminazione dell'antibiotico: ad esempio l'alcalinizzazione delle urine favorisce l'eliminazione di alcuni chemioterapici acidi come alcuni sulfamidici, fosfomicina e molti chinoloni.

Tra gli antibiotici eliminati prevalentemente per via extrarenale (biliare) si ricordano: macrolidi, cefoperazone (nel 70%), doxiciclina e minociclina.

Rifampicina e ceftriaxone vengono eliminati normalmente sia per via biliare che renale, ma in caso di insufficienza di uno dei due distretti vengono eliminati attraverso l'altra via, senza necessità di modificare la posologia, tranne che nell'insufficienza epato-renale.

- Maggiore suscettibilità delle cellule tubulari all'azione lesiva dei farmaci in quanto ricche di sistemi enzimatici e per l'elevato consumo di O₂;
- Capacità del rene di liberare i farmaci dal loro legame con le sieroproteine, aumentando quindi la frazione libera, più attiva sia da un punto di vista farmacologico che tossicologico.

Le lesioni renali indotte dagli antibiotici possono

essere classificate in base alla localizzazione del danno e quindi si distinguono:

- danni glomerulari: da penicilline, amfotericina B, sulfamidici
- danni del tubulo prossimale: aminoglicosidi, cefalosporine, polimixine, tetracicline scadute
- danni del tubulo distale: amfotericina B, carbossipenicilline, amoxicillina a dosi elevate
- danni del tubulo collettore: demeclociclina, sulfamidici, chinoloni
- danni interstiziali: penicilline, specie la meticillina, cefalosporine, sulfamidici, rifampicina.

Oppure le lesioni renali possono essere definite secondo il meccanismo patogenetico e quindi si distinguono quelle su base tossica e quelle da ipersensibilità.

Le lesioni su base tossica diretta si realizzano per danno a carico delle cellule del tubulo renale.

Tra gli antibiotici responsabili di tale tipo di danno vanno menzionati gli aminoglicosidi. Questi hanno una nefrotossicità che oscilla tra il 2 e il 14%. I derivati più recenti hanno minore tossicità dei più vecchi (eccetto la streptomina), inoltre il loro corretto utilizzo nella giusta posologia ha notevolmente ridotto l'incidenza di nefrotossicità.

Da studi condotti su animali, poi confermati anche nell'uomo, è stato dimostrato che gli aminoglicosidi si concentrano nella corticale renale da cui vengono poi eliminati molto lentamente (l'emivita nel tessuto renale di gentamicina, tobramicina, sisomicina oscilla nel soggetto con normale funzionalità renale tra le 80 e le 175 ore, mentre la loro emivita plasmatica è di circa 2 ore).

È stato poi dimostrato che gli aminoglicosidi presentano uno spiccato tropismo per le cellule del tubulo prossimale, all'interno delle quali si concentrano elettivamente a livello dei lisosomi, del bordo a spazzola e dei mitocondri. L'accumulo a livello dei lisosomi comporta una permeabilizzazione della membrana lisosomiale con liberazione e quindi conseguente aumentata escrezione urinaria dei relativi enzimi lisosomiali. Come precoce espressione di un danno renale da farmaci, anche altri enzimi urinari possono essere escreti come è aumentata anche l'escrezione della β_2 microglobulina, non più riassorbita a livello del tubulo prossimale.

Per cui in caso di nefrotossicità da aminoglicosidi, inizialmente avverrà un'aumentata escrezione urinaria di β_2 microglobulina, poi un incremento dell'enzimuria ed infine cilindruria. Albuminuria, microematuria e leucocituria appaiono successivamente, mentre iperazotemia, ipercreatininemia e riduzione della clearance della creatinina sono

segni molto più tardivi. Il danno renale è maggiore (con possibile necrosi tubulare acuta) in pazienti anziani con funzionalità renale compromessa o gravemente disidratati con ipovolemia o iponatriemia, con l'impiego di dosaggi elevati e/o trattamenti persistenti, in caso di danno renale preesistente ed in corso di associazione con altri farmaci (alcune cefalosporine, glicopeptidi, meticillina, polimixine, capreomicina, amfotericina B, metossifluorano, ciclosporina A, cisplatino, carboplatino, sostanza radiopache utilizzate in radiodiagnostica ed alcuni diuretici dell'ansa) con rischio di insorgenza anche di insufficienza renale acuta.

Il danno renale da aminoglicosidi si correla: a) a livelli ematici persistentemente elevati del farmaco (per tale motivo si preferisce la monodose giornaliera con efficacia terapeutica invariata rispetto alla multidose sfruttando il prolungato effetto post-antibiotico caratteristico di questa classe di antibiotici, capace di distruggere i batteri anche quando le concentrazioni ematiche sono al di sotto della MIC); b) a quelli pre-dose (valle) ed è quindi importante anche il dosaggio plasmatico di tali antibiotici; c) alla durata del trattamento (non superare i 15 giorni).

Dei vari aminoglicosidi, la streptomina alle dosi terapeutiche non è nefrotossica, molto nefrotossica risulta la kanamicina, meno gli ultimi aminoglicosidi come gentamicina, amikacina, tobramicina, sisomicina e netilmicina (in ordine decrescente di nefrotossicità).

Il danno renale da aminoglicosidi è in genere comunque reversibile con la sospensione del trattamento.

Un'altra classe di antibiotici capace di causare danni diretti renali è quella delle cefalosporine, in particolare la cefaloridina. Quest'ultima è responsabile di un danno renale prevalentemente tubulare, dose-dipendente e si manifesta nell'adulto con dosaggi superiori a 4-6 g/die.

Il meccanismo patogenetico per cui la maggior parte delle cefalosporine possano essere nefrotossiche solo a dosi molto elevate, a differenza della cefaloridina che lo è anche a dosi terapeutiche, è da ricondurre al fatto che tutte le cefalosporine vengono trasportate attivamente nelle cellule del tubulo prossimale attraverso un carrier; mentre la maggior parte di queste molecole una volta raggiunta una concentrazione intracellulare sufficiente, diffondono passivamente nel lume tubulare attraverso la membrana, la cefaloridina non presenta una così immediata diffusione nel lume per cui le sue concentrazioni intracellulari saranno molto elevate e quindi nefrotossiche.

Le polimixine sono nefrotossiche nel 20% dei casi con rischio di necrosi tubulare acuta nel 1-9% dei casi. Il danno è molto precoce (entro 4 giorni di

trattamento) e si manifesta con leucocituria, proteinuria, cilindruria, ipercreatinemia ed iperazotemia. Il danno è in genere reversibile in caso di sospensione del trattamento, seppur il recupero sia piuttosto lento (1-2 settimane).

La vancomicina è stata a lungo considerata come un farmaco altamente nefrotossico: di recente è stata messa in discussione la sua potenzialità di causare danni renali. Moelling ha infatti recentemente valutato che la vancomicina in monoterapia è nefrotossica nel 5% dei casi trattati e che i danni renali sono comunque reversibili con la sospensione della terapia.

Il rischio nefrotossico è invece aumentato se si associa la vancomicina con altri farmaci, quali gli aminoglicosidi, i diuretici dell'ansa nell'anziano e l'amfotericina B anche nei soggetti giovani.

Necessario è il monitoraggio della vancocinemia e la potenzialità nefrotossica del farmaco è correlata con i valori di "valle".

La teicoplanina, altro glicopeptide, da sola o associata con altri farmaci nefrotossici, è in genere meno nefrotossica della vancomicina.

La bacitracina se utilizzata per via sistemica ha un potente effetto nefrotossico che si correla con la sua capacità di causare vasocostrizione a livello delle arteriole renali.

Le lesioni renali che riconoscono un meccanismo immunoallergico comprendono quadri a localizzazione glomerulare e/o vascolare e quadri di danno tubulare ed interstiziale.

Le lesioni glomerulari e/o vascolari sono da immunocomplessi circolanti che vanno a depositarsi sull'epitelio glomerulare o sull'endotelio delle arteriole renali causando quadri di periarterite nodosa, di glomerulonefrite focale acuta o di angioite allergica. Possono associarsi manifestazioni cutanee purpuriche, dolori addominali, melena ed artralgie nel quadro di una sindrome di Schoenlein-Henoch. Tali alterazioni possono insorgere in corso di trattamenti con sulfamidici, penicilline, isoniazide, amfotericina B.

Altra malattia da immunocomplessi è la nefrite interstiziale che si presenta soprattutto in corso di terapia con meticillina e con altre penicilline, cefalosporine, rifampicina, minociclina e fluorchinoloni. Generalmente insorge dopo trattamenti prolungati con penicillina ad elevati dosaggi ed è caratterizzata da proteinuria, cilindruria, leucocituria, talvolta ematuria, oliguria ed iperazotemia progressiva; in genere sono presenti febbre, eosinofilia, rash cutanei. In genere è reversibile con la sospensione del farmaco.

Lo stesso quadro può insorgere anche in corso di

terapia con rifampicina ad elevati dosaggi somministrata in modo intermittente (1.2 g due volte la settimana).

Con la seguente posologia la rifampicina può essere responsabile di un'insufficienza renale acuta (0.02%) associata spesso a sintomi generali di ipersensibilità e caratterizzata da un punto di vista anatomopatologico da necrosi acuta dei tubuli prossimali con infiltrazione interstiziale con recupero della normale funzionalità renale da alcuni giorni ad alcune settimane.

Altre manifestazioni cliniche che possono presentarsi sono: sindrome respiratoria acuta, trombocitopenia, anemia emolitica, rash cutanei, sindrome simil-influenzale.

Le tetracicline scadute sono responsabili di un difetto tubulare specifico (tubulopatia prossimale o distale) con comparsa di una sindrome di De Toni-Debré-Fanconi.

Le tetracicline possono poi determinare iperazotemia per la loro azione antianabolica per blocco dell'incorporazione degli antibiotici nelle proteine ed aggravamento di precedenti nefropatie.

Il trimetoprim può essere causa di ipercreatininemia per competizione con l'escrezione tubulare della creatinina.

L'amfotericina B può causare un danno tubulare distale con acidosi renale e diabete nefrogenico, ma può causare anche un danno ischemico per vasocostrizione diretta delle arteriole post-glomerulari.

Alcuni sulfamidici (sulfadiazina) e i chinoloni in caso di urine alcaline (soprattutto norfloxacina, ciprofloxacina, ...) possono determinare alterazioni di tipo ostruttivo a livello del tubulo collettore con cristalluria e raramente litiasi renale.

Bibliografia

- Mandell GL. Malattie Infettive: Principi e Pratica 1995 - Piccin
- Bassetti D. Chemioterapici antinfettivi e loro impiego razionale. Settima edizione 2001 - Intramed
- Paradisi F. Terapia delle infezioni. III edizione 1996 - Edizioni Minerva Medica

LE BASI DELLA SPIROMETRIA

U.O. Pneumologia, Ospedale San Donato, USL 8 Arezzo

Per corrispondenza:

Dr Marco Biagini, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria,
U.O. Pneumologia, Ospedale San Donato
Via Pietro Nenni 20, 52100 Arezzo, Tel. 0575 254546
E-mail: benepebby@virgilio.it

INTRODUZIONE

Per spirometria si intende la misura del respiro. Con questa metodica, che rappresenta una procedura essenziale nella valutazione della funzione respiratoria, possono essere studiati alcuni Volumi Polmonari ed i Flussi Respiratori Forzati. Questi parametri vengono determinati durante inspirazione ed espirazione sia lenta che forzata. La realizzazione del primo spirometro si fa risalire a John Hutchinson, nel 1840. Si trattava di uno strumento a sigillo d'acqua con il quale egli valutò la Capacità Vitale (VC) di migliaia di pazienti, elaborando anche delle tabelle di valori teorici di riferimento. Nel decennio 1950-1960 furono messe a punto da Gaensler, Leuallen e Fowler le misurazioni dei flussi durante espirazione forzata con la definizione di parametri come il Volume Espiratorio Massimo nel 1° secondo (VEMS o FEV1) ed il Massimo Medio Flusso Espiratorio (MMEF), nonché lo studio dei rapporti tra FEV1 e VC, con il contributo di Tiffeneau e Pinelli. Oggi, a distanza di oltre 160 anni dalla sua prima applicazione, la spirometria costituisce un esame fondamentale e spesso insostituibile nello studio di gran parte delle malattie respiratorie. Attualmente la quasi totalità degli studi su farmaci destinati al trattamento di malattie dell'apparato respiratorio come asma, BPCO, interstiziopatie prevedono valutazioni spirometriche. La spirometria contribuisce a dare prove tangibili alla medicina basata sulle evidenze.

CENNI DI FISIOLOGIA DELLA RESPIRAZIONE

Per comprendere meglio la spirometria risulta opportuno riportare alla memoria alcuni aspetti di fisiologia. L'apparato respiratorio ha la funzione di consentire gli scambi gassosi (O_2 - CO_2) tra aria ambiente e sangue. Tale processo, indispensabile alla vita dell'uomo, si basa, tra l'altro, sulla capacità di spostare rapidamente e ritmicamente aria dentro e fuori dai polmoni, attraverso l'albero bronchiale. Affinchè si abbia un Flusso (Q) di aria attraverso le vie aeree, sia nell'inspirazione che nell'espirazione, è necessario che si determini un gradiente pressorio, ΔP , tra la bocca (P_0) e gli alveoli (P_1). Durante il ciclo respiratorio la pressione alveolare P_1 si alterna di segno, in quanto risulta negativa nell'inspirazione e positiva nell'espira-

zione. Attivati da stimoli provenienti dai centri nervosi del respiro, i muscoli inspiratori (in primis il diaframma, ma anche gli scaleni, gli sternocleidomastoidei, gli intercostali esterni) con la loro contrazione aumentano il volume endotoracico incrementando la pressione negativa normalmente presente attorno ai polmoni, che in tal modo sollecitati, si espandono. Anche a livello degli spazi alveolari si genera, così, una pressione negativa. Il risultato è la produzione di un flusso di aria diretto dalla bocca agli alveoli, cioè l'inspirazione (fenomeno attivo). L'espirazione tranquilla è, altresì, un fenomeno passivo dovuto al ritorno elastico del sistema respiratorio, quando viene a cessare l'azione dei muscoli inspiratori. A livello degli spazi alveolari si determina una pressione positiva che dà origine ad un flusso di aria diretto dagli alveoli alla bocca. Nel corso dell'espirazione forzata entrano in funzione i muscoli espiratori (sternocostali, intercostali interni, addominali) che accentuano la suddetta pressione positiva alveolare, ma determinano anche compressione dinamica sulle vie aeree, tendendo a farle collassare. Q è generato da ΔP ma è condizionato dalla Resistenza (R) offerta dal sistema respiratorio, in quanto $Q = \Delta P / R$. La Resistenza totale dell'apparato respiratorio, che influenza l'entità di Q in base alla forza applicata dai muscoli respiratori, è data dalla somma della Resistenza tissutale con la Resistenza delle vie aeree. La resistenza offerta dalle vie aeree al passaggio dell'aria dipende dal loro raggio, tuttavia nell'albero respiratorio in toto essa aumenta dalla periferia verso i bronchi principali, in quanto la sezione totale delle piccole vie aeree ha una enorme superficie. Inoltre, nelle piccole vie aeree il flusso è di tipo laminare, mentre nelle vie aeree più grandi è di tipo turbolento. In questo ultimo caso il flusso di aria, per transitare, dissipa maggiore energia. Ne consegue che, in una espirazione forzata, la maggior parte della forza generata dalla contrazione dei muscoli espiratori viene spesa per superare le resistenze delle vie aeree più grandi. Anche le caratteristiche dei gas che transitano attraverso le vie aeree influenzano la resistenza al flusso, in quanto la viscosità e la densità esercitano effetti opposti. Durante una inspirazione forzata il Q generato è funzione anche del grado di Forza (F) applicata dai muscoli inspiratori, in quanto $P = F / S$, dove S è la superficie di applicazione di F. Nel caso in cui sia presente una ostruzione fissa delle vie aeree intra o extratoraciche, per esempio una neoplasia, o variabile di quelle extratoraciche, dovuta per esempio a malacia, la resistenza offerta durante l'inspirazione forzata condiziona l'entità di Q. Nel caso della espirazione forzata, quando la forza espulsiva esercitata dai

muscoli espiratori è adeguata per generare il massimo Q, l'entità del Q stesso dipende dalle proprietà elastiche del parenchima polmonare e dalla resistenza delle vie aeree. Tutto questo spiega perché le manovre espiratorie forzate e non quelle inspiratorie forzate risultino utili per la valutazione delle alterazioni delle vie aeree intratoraciche. È importante sottolineare che Q è rappresentato da un Volume (V) che si sposta in rapporto al Tempo ($Q = V/T$). La limitazione al flusso espiratorio forzato, comune a tutti i mammiferi, ancora non ha trovato una univoca spiegazione. È sempre in auge la teoria di Mead, proposta nel 1967, del punto di uguale pressione: quando, durante una espirazione forzata, la pressione pleurica raggiunge quella presente all'interno delle vie aeree, nel punto in cui i valori si equivalgono avviene il collasso di esse, con limitazione del flusso. Altra teoria è quella della cascata di acqua: il flusso dell'emissario di una diga è regolato dall'innalzamento e dall'abbassamento delle paratie (paragonabili a determinate zone delle vie aeree), indipendentemente dal flusso imposto dall'immissario (componente sforzo-dipendente). Il volume proto-espiratorio condiziona la localizzazione del punto di eguale pressione nelle vie aeree e quindi l'entità del flusso stesso.

SCOPI DELLO STUDIO SPIROMETRICO

La spirometria rappresenta il principale metodo di valutazione dell'ostruzione bronchiale, che può essere determinata da varie malattie respiratorie. Per la valutazione delle alterazioni funzionali respiratorie di tipo restrittivo è necessario lo studio contemporaneo di tutti i Volumi Polmonari Statici (TLC, RV, FRC). Lo stesso criterio vale per le forme miste, ostruttive/restrittive. La principale indicazione alla esecuzione della spirometria è individuare la presenza di una alterazione funzionale respiratoria, caratterizzarla e coadiuvare nella diagnosi della malattia che ne è all'origine. In presenza di storia di sintomatologia respiratoria quale dispnea, respiro sibilante, tosse e/o di segni quali attenuazione del suono polmonare fisiologico, sibili, crepitazioni, e/o di reperti suggestivi forniti da altri accertamenti quali diagnostica per immagini, emogasanalisi, prove allergologiche cutanee, l'esecuzione della spirometria costituisce un passaggio obbligatorio. Altro ruolo fondamentale dell'esame spirometrico è quello di misurare l'entità del danno arrecato alla funzione respiratoria da una malattia nota e di seguirne l'andamento nel tempo con uno studio seriato. Possono essere studiate in tal modo malattie bronchiali e polmonari come BPCO, Asma, Fibrosi cistica, Interstiziopatie ma anche l'effetto sulla funzione respiratoria di malattie neuro-muscolari (SLA, Miastenia grave). Possono essere altresì misurati gli effetti sulla funzione respiratoria dell'esposizione voluttuaria,

occupazionale o ambientale a sostanze inalabili potenzialmente dannose. La spirometria è, inoltre, strumento indispensabile per valutare gli effetti positivi o negativi o l'assenza di risultato di determinate farmaci per l'apparato respiratorio come broncodilatatori, steroidi, antileucotrienici. È altresì utile per evidenziare un eventuale danno alla funzione polmonare quale effetto collaterale di un farmaco assunto per patologie non respiratorie. Parametri spirometrici entrano per evidenza scientifica a far parte della valutazione pre-operatoria e nel follow-up post-operatorio di pazienti sottoposti ad interventi di pneumonectomia, lobectomia, resezione segmentaria o atipica, riduzione volumetrica polmonare, trapianto polmonare, nonché nella valutazione del rischio respiratorio connesso a procedure chirurgiche toraco-addominali. I programmi di riabilitazione respiratoria prevedono valutazioni spirometriche preliminari ed alla fine dei trattamenti. La spirometria, consentendo di misurare il grado di alterazione funzionale, permette di stabilire anche quello di invalidità, quindi viene impiegata nei settori della medicina del lavoro nonché della medicina legale e delle assicurazioni. Infine l'esame trova spazio anche nell'ambito della selezione per determinate attività, tra cui quelle sportive. Le principali Linee Guida internazionali per il management dell'Asma (GINA) e della BPCO (GOLD) definiscono la spirometria come esame basilare ed insostituibile.

CONTROINDICAZIONI ALLA SPIROMETRIA

È bene premettere che la spirometria, non essendo un esame invasivo e non esponendo il paziente a sostanze pericolose per la propria incolumità fisica, può essere eseguita ripetutamente nello stesso soggetto ed a tutte le età, considerando che la collaborazione adeguata è tale solo sopra i cinque anni di vita, salvo rare eccezioni. Tutte le controindicazioni alla spirometria risultano "relative": emoftoe di origine sconosciuta, pneumotorace, instabilità emodinamica in corso di cardiopatie, recente infarto acuto del miocardio, embolia polmonare, aneurisma dell'aorta toracica o addominale o cerebrale, recenti interventi chirurgici agli occhi, nausea o conati di vomito in atto, recenti interventi chirurgici al torace o all'addome.

PARAMETRI SPIROMETRICI

Volumi Polmonari esplorabili con la Spirometria: Capacità Vitale Lenta (VC o SVC)(Litri): è il volume di aria mobilizzabile con un atto respiratorio massimale, non forzato (lenta e profonda inspirazione seguita da lenta e profonda espirazione). Volume Corrente (VT)(Litri): è il volume di aria mobilizzato ad ogni atto respiratorio. Per convenzione si considera il volume espirato. Moltiplicato per la frequenza respiratoria, dà la ventilazione al minuto. Capacità Vitale Forzata (FVC)(Litri): è il

massimo volume di aria che può essere espirato il più rapidamente possibile, dopo una completa inspirazione, passando dalla Capacità Polmonare Totale (TLC) al Volume Residuo (RV). Nei soggetti normali la differenza tra FVC e SVC non dovrebbe superare il 5%. Volume di Riserva Inspiratoria (IRV)(Litri): è il volume di aria compreso tra una inspirazione tranquilla ed una inspirazione massimale. Volume di Riserva Espiratoria (ERV)(Litri): è il volume di aria compreso tra una espirazione tranquilla ed una espirazione massimale. Capacità Inspiratoria (IC)(Litri): è il più grande volume di aria che può essere inspirato, a partire dal livello di riposo respiratorio ed è rappresentato dalla somma di VT con IRV.

Flussi Respiratori Forzati esplorabili con la Spirometria: Volume Espiratorio Massimo nel primo secondo (VEMS o FEV1)(Litri/1°sec.): è il volume di aria espirato nel primo secondo di una manovra di Capacità Vitale Forzata (FVC). È il principale indice di ostruzione bronchiale attualmente impiegato. Ha notevole riproducibilità. Risente di variazioni circadiane minime. È condizionato dalla corretta esecuzione della manovra di FVC. Picco di Flusso Espiratorio (PEF)(Litri/min. o Litri/sec.): è il massimo flusso espiratorio raggiunto durante l'esecuzione di una manovra di FVC ed è registrabile nella prima fase di essa. Correla abbastanza bene con FEV1 ma è meno riproducibile. È sforzo-dipendente. Risulta utile in rilievi seriati in ambiente di lavoro o a domicilio e nel follow-up delle forme respiratorie ostruttive. Picco di Flusso Inspiratorio (PIF)(Litri/min. o Litri/sec.): è il massimo flusso inspiratorio raggiunto durante una manovra di FVC. È utile nella valutazione delle ostruzioni fisse e variabili a carico delle alte vie aeree e per testare la capacità di inalare farmaci con devices a polvere. Massimo Flusso Medio Espiratorio (MMEF o FEF25%-75%)(Litri/sec.): è rappresentato dal flusso di aria emesso nella parte compresa fra il 25% ed il 75% della manovra di Capacità Vitale Forzata. Correla abbastanza bene con FEV1 ma, secondo alcuni autori, esplorerebbe meglio le vie aeree di minore calibro (piccole vie). Risente del valore di FVC, su cui viene calcolato. Ha minore riproducibilità e maggiore variabilità rispetto ad altri parametri. Massimo Flusso Espiratorio al 50% di FVC (MEF 50 o Vmax50)(Litri/sec.): è un parametro considerato di valore sovrapponibile a quello di MMEF. Massima Ventilazione Volontaria (MVV)(Litri/min.): è il massimo volume di aria che può essere mobilitato con il respiro in un minuto. Si moltiplica x 4 il volume ventilato per 15 secondi, per evitare di provocare nel paziente alcalosi. MVV è fortemente condizionata dalla collaborazione ed ha impieghi clinici limitati.

Altri parametri: Indice di Tiffeneau (FEV1/VC)(% assoluto, % predetto): rapporto espresso come

percentuale di FEV1 sulla Capacità Vitale Lenta. Su di esso si basa la diagnosi di ostruzione bronchiale. Il valore del rapporto tende, tuttavia, a diminuire con l'età. Rapporto FEV1/FVC (% assoluto, % predetto): è usato alternativamente all'Indice di Tiffeneau ma, secondo alcuni autori, tale procedura è meno corretta. Curva che contrappone il Flusso al Volume respiratorio (Curva Flusso/Volume): è una analisi grafica del flusso di aria generato durante una manovra di FVC rispetto alle variazioni di volume. Lo studio del tratto spirografico inspiratorio ed espiratorio e la morfologia della curva rappresentano la base di partenza per valutare un esame spirometrico. Curva che contrappone il Volume al Tempo (Curva Volume/Tempo): è una analisi grafica del volume espirato in rapporto al tempo, durante la fase espiratoria di una manovra di FVC. Rappresenta l'immagine spirografica di FEV1 ed FVC ed assume un aspetto caratteristico nelle forme ostruttive. Tutti i parametri spirometrici possono essere valutati sia in condizioni basali che dopo stimolo broncodilatatore o broncocostrittore.

VALORI TEORICI DI RIFERIMENTO NELLA SPIROMETRIA:

I valori teorici di riferimento o valori di predizione (predetti, pred.) sono di basilare importanza in quanto rappresentano il range della normalità e ad essi si rapportano i risultati di un esame spirometrico, come %, acquisendo significato diagnostico. I valori teorici si ottengono da una analisi statistica sui dati ottenuti in una popolazione di soggetti definiti come "normali". Le caratteristiche fisiche che possono influenzare i valori teorici di riferimento per la spirometria sono: Età, Sesso, Altezza. Per quanto riguarda il Peso corporeo, i teorici spirometrici più usati non ne tengono conto anche se la Capacità Vitale (VC) può essere ridotta in soggetti con elevato Indice di Massa Corporea [$BMI = \text{Peso(Kg)} / \text{Altezza}^2 \text{ (m}^2\text{)}$]. I valori teorici risentono della distribuzione gaussiana. Sono poco attendibili per gli estremi di età ed altezza del campione studiato: soggetti troppo giovani o troppo vecchi, troppo alti o troppo bassi. In questi casi, in particolare per i bambini, dovrebbero essere impiegati teorici dedicati, piuttosto che valori estrapolati. Per gli anziani le difficoltà aumentano, in quanto il valore del rapporto FEV1/FVC tende negli anni, progressivamente, a ridursi fin sotto il 70% anche in soggetti asintomatici, non esposti al fumo. Questo può mettere in difficoltà quando devono essere applicati i criteri GOLD per la BPCO. La razza e l'origine etnica possono influenzare le proporzioni del corpo. I Volumi Polmonari (TLC, FRC, RV, VC, FVC) possono differire anche notevolmente. In mancanza di teorici dedicati, si possono applicare dei fattori di correzione a quelli per la razza caucasica (-10/15% nella razza nera

per FVC e TLC) ma i risultati non sono sempre coerenti. Quando è possibile, dunque, è bene impiegare valori teorici spirometrici dedicati per razza ed età. Un criterio da prendere in considerazione in quanto presenta un notevole grado di attendibilità è il seguente: il teorico di riferimento è frutto di una media con una deviazione standard (SD); il range rappresentato dal valore medio ± 1.96 SD rappresenta l'intervallo di confidenza all'interno del quale cade il 95% della popolazione normale.

INTERPRETAZIONE DEI DATI SPIROMETRICI

L'anamnesi accurata e l'esame obiettivo che precedono l'esecuzione di una spirometria aiutano notevolmente nella corretta interpretazione dei risultati, in quanto nessun accertamento strumentale può prescindere da questi due momenti. È fondamentale l'idoneità dell'apparecchiatura a disposizione per la richiesta clinica formulata, poiché semplici spirometri portatili non possono essere in grado che di eseguire esami di screening. È sempre utile riportare la valutazione del grado di collaborazione del paziente all'esame nella prima parte del referto, in quanto ai risultati può essere attribuito un "peso" clinico diverso.

GLI ESAMI SPIROMETRICI PRESSO L'OSPEDALE SAN DONATO DI AREZZO

Presso il Servizio di Fisiopatologia Respiratoria della Unità Operativa Pneumologia vengono eseguiti numerosi tipi di esami nell'ambito della diagnostica funzionale respiratoria. La spirometria occupa un posto prioritario nell'attività del Servizio e viene eseguita con tre tipi di apparecchiature attualmente considerate al vertice nel settore per precisione ed accuratezza: un sistema a flussimetro di massa, uno a campana di ultima generazione, uno a pneumotacografo. Gli esami vengono eseguiti e interpretati in base agli standards internazionali della European Respiratory Society (ERS) e della American Thoracic Society (ATS). I controlli di qualità vengono eseguiti periodicamente e rigorosamente sempre in base ai criteri delle suddette Società scientifiche ed al protocollo previsto dall'azienda produttrice di ogni strumento. Il personale operante, costituito da un medico con incarico di alta specializzazione in Fisiopatologia Respiratoria e da tre infermieri professionali, mantiene un costante aggiornamento. Il numero di spirometrie eseguite per pazienti non ricoverati ha evidenziato un incremento notevolissimo negli anni recenti passando da 2095 nel 1999 a 3895 nel 2002, con un incremento pari all'86% (dati forniti dalla U.O. Sistema Informativo della USL 8). Analogο incremento si è potuto osservare nel

numero degli esami spirometrici eseguiti su pazienti pervenuti da Reparti dei Presidi Ospedalieri di Arezzo e Provincia, che hanno raggiunto attualmente quota 2000/anno circa. Per la sola voce spirometria il numero totale di prestazioni, tra pazienti esterni ed interni, ammonterà a circa 6000 a fine 2003. Il numero è ragguardevole ed è testimonianza anche della notevole preparazione e competenza nell'ambito delle malattie dell'apparato respiratorio raggiunto dai medici di medicina generale, che usufruiscono della spirometria come valido ausilio nella pratica clinica quotidiana. È motivo di orgoglio dire che lavori scientifici sulla spirometria realizzati presso il Servizio di Fisiopatologia Respiratoria di Arezzo vengono da anni accettati per la presentazione a Congressi nazionali ed internazionali, nonché pubblicati. Un recente, notevole riconoscimento per la nostra attività è stato pubblicato sul numero di Ottobre 2003 della rivista Toscana Medica dal Direttore della Unità Operativa Pneumologia I dell'Azienda Ospedaliera di Careggi, Firenze. Nell'ambito della regione Toscana, l'U.O. Pneumologia di Arezzo è stata menzionata come esempio di efficienza anche per i risultati ottenuti a seguito della applicazione di Linee Guida locali per la gestione di pazienti con asma e BPCO, realizzate e condivise con i medici di base della USL 8. Tra i dati riportati emerge in particolare l'incremento globale, nel quadriennio 1999-2002, delle prestazioni del Servizio di Fisiopatologia Respiratoria (Spirometrie, Test di broncoprovocazione aspecifica, Emogasanalisi) per pazienti non ricoverati, in gran parte inviati dai medici di base.

Bibliografia essenziale

- ¹ American Thoracic Society. Pulmonary function laboratory management and procedure manual. 2001 ed.
- ² American Thoracic Society. Standardization of spirometry – 1987 update. Am Rev Respir Dis 1987
- ³ American Thoracic Society. Lung Function Testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991
- ⁴ Quanjer PhH et al. Standardized lung function testing. Eur Respir J 1993 (suppl.)
- ⁵ Brusasco V. Argomenti di Pneumologia. Vol 1. Centro Scientifico Editore, Torino 1998
- ⁶ Cherniack RM. Pulmonary function testing. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1977
- ⁷ West JB. Fisiologia della respirazione. II ed. Piccin editore, Padova 1991

RILIEVI ISTOLOGICI ED IMMUNOISTOCHIMICI SUI NERVI PERIFERICI DI DUE MUMMIE DEL XV SECOLO NELLA BASILICA DI SAN FRANCESCO DI AREZZO

Unità Operativa di Neurologia/Neurofisiopatologia e
*Unità Operativa di Anatomia ed Istologia Patologica,
Ospedale S. Donato, Azienda USL 8 di Arezzo

Per corrispondenza:

Dott. Giovanni Linoli

U.O. Neurologia/Neurofisiopatologia

Ospedale S. Donato · Azienda USL 8 di Arezzo

Via Pietro Nenni n.20 · 52100 Arezzo

Riassunto

Nel sottocamera della Basilica di San Francesco di Arezzo sono state recentemente riesumate due salme del XV secolo, mummificate con modalità naturali, relative ad una bambina di circa tre anni e rispettivamente di una giovane donna in stato gravidico. Frammenti di nervo mediano destro della mummia infantile e di nervo ulnare sinistro di quella adulta sono stati processati secondo i metodi tradizionali per l'allestimento di preparati istologici, con varianti nella reidratazione, ottenuta con liquido di Ruffer, e nella chiarificazione, conseguita mediante una miscela di olio di legno di cedro e di paraffina, in luogo dello xilolo, inadatto a chiarificare tessuti mummificati. L'esame microscopico di sezioni in paraffina e di sezioni semifini incluse in epon ha dimostrato la relativa conservazione delle fibre nervose, assottigliate, distorte, in parte frammentate, conglutinate o dissociate, ma sempre organizzate in fascicoli paralleli. Solo in alcuni tratti è risultato conservato il perinervio; non sono risultati dimostrabili, invece, l'epinervio, l'endonervio né i vasa nervorum. Le cellule di Schwann hanno fatto in gran parte difetto; tuttavia, è stata dimostrata diffusa immunopositività per la proteina S100, marker immunostochimico delle cellule di Schwann, in alcune sedi con gradi elevati di reattività. Gli Autori sottolineano la validità dei metodi istologici da loro impiegati per lo studio dei tessuti mummificati; sottolineano, inoltre, la sorprendente conservazione di antigeni tissutali, come la proteina S100, immunostochimicamente dimostrabile a distanza di sei secoli dalla morte.

INTRODUZIONE

Nota da millenni, la mummificazione dei corpi umani (artificiale, naturale, completa, parziale) deriva dalla rapida rimozione dai tessuti cadaverici di gran parte dei liquidi biologici¹; la disidratazione tessutale che ne deriva conduce all'inibizione degli enzimi idrolitici lisosomiali, preposti ai fenomeni di autocitolisi², e alla morte dei batteri intestinali, che sono alla base dei processi putrefattivi³.

Nella forma naturale, la mummificazione interviene in conseguenza di favorevoli condizioni dell'ambiente sepolcrale: aria secca, buona ventilazione, temperatura elevata³; parimenti importante è la porosità del terreno, che sembra aver avuto un ruolo critico nella mummificazione di numerose salme nel cimitero dei Cappuccini di Palermo e dei

Monaci di Tolosa⁴.

Condizioni analoghe hanno promosso la mummificazione naturale di due salme, inumate nel XV secolo nel sottocamera della Basilica di San Francesco di Arezzo, e recentemente riesumate. Considerata la rarità di osservazioni relative a mummificazione naturale del tessuto cerebrale e di quello nervoso periferico, è stata ritenuta meritevole di rilievo la descrizione dei reperti istologici ed immunostochimici su frammenti di nervo periferico prelevati da queste due mummie.

MATERIALI E METODI

Oggetto del presente studio sono due mummie, conservate nel sottocamera della Basilica di San Francesco di Arezzo, all'interno di casse mortuarie in legno, sommerse sotto detriti di materiale edilizio. Le due mummie sono rispettivamente di un infante dell'età di circa tre anni (in base all'esame radiologico dei nuclei di accrescimento delle ossa carpali)⁵ (fig.1), e di una giovane donna in stato gravidico (come risulta dalla dimostrazione di isole di cellule deciduali e di un luteoma gravidico)⁶ (fig.2). L'esame degli abiti, eseguito dal Dipartimento di Storia dell'Arte dell'Università di Pisa, ha consentito nella mummia infantile, mancante dei caratteri sessuali primari, la definizione del sesso femminile e, per ambedue le mummie, l'attribuzione del secolo di appartenenza.

Dalla mummia infantile sono stati prelevati frammenti di nervo mediano destro al gomito e da quella adulta di nervo ulnare sinistro all'avambraccio.

I frammenti sono stati reidratati in liquido di Ruffer⁷ per 36 ore, cambiato dopo 12 e 24 ore, mantenendo i flaconi in frigorifero a temperature di +4°C per limitare la proliferazione di microparassiti. Hanno fatto seguito la fissazione in formolo al 10% per 36 ore, cambiato dopo 12 e 24 ore, ed il lavaggio in acqua di fonte "over night". La disidratazione è stata ottenuta mediante passaggio nella serie degli alcoli a concentrazione crescente, sino all'alcool assoluto. Per la chiarificazione, in luogo dello xilolo, è stata impiegata una miscela di olio di legno di cedro (90 parti) e di paraffina fusa a 46°C (10 parti) per 24 ore in stufa. Il ciclo si è concluso con il bagno dei frammenti in paraffina a 46 e 58°C secondo i tempi usuali. I preparati istologici sono stati colorati con ematossilina – eosina, metodo di Marchi per la mielina, van Gieson per il connettivo. Sezioni semifini sono state allestite per un'analisi istologica più dettagliata; a tal fine, frammenti di nervo sono stati deparaffinati, riportati all'acqua,

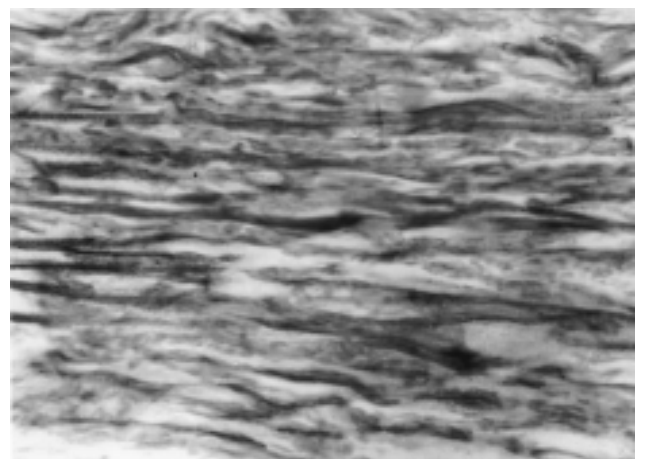


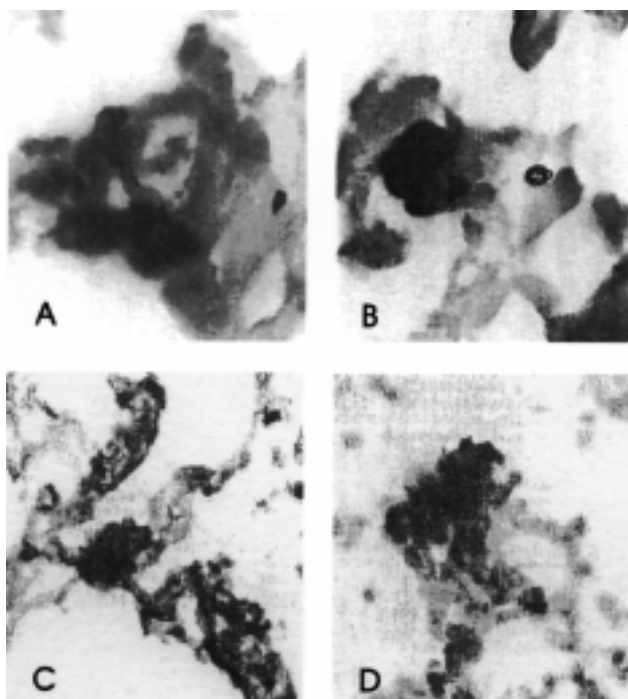
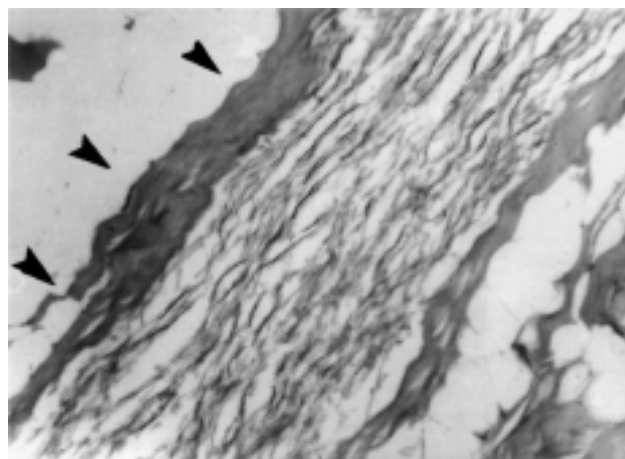
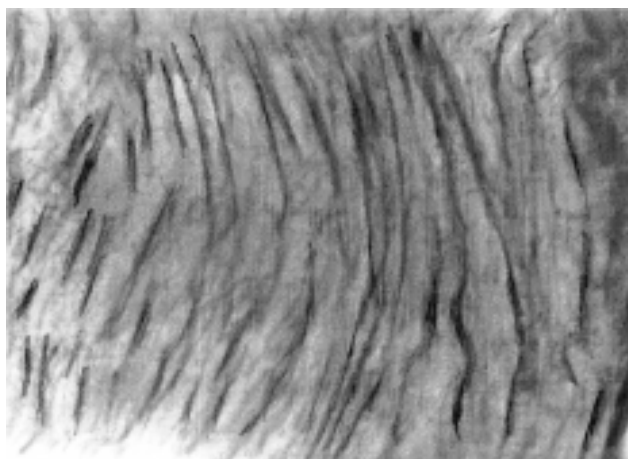
quindi fissati in glutaraldeide ed inclusi in epon. Per la ricerca immunoistochimica della proteina S100 sono stati impiegati anticorpi monoclonali (Dako). Le perossidasi endogene sono state inibite con bagno in H_2O_2 al 3%. Per l'evidenziazione delle reazioni è stato adottato il sistema Avidina – Biotina in fosfatasi alcalina; i preparati sono stati infine controcolorati con ematossilina.

RISULTATI

Nei frammenti di nervo periferico di ambedue le mummie, l'esame microscopico, su sezioni in paraffina e su sezioni semifini incluse in epon, ha documentato, in alcuni campi di osservazione, lo stato di buona conservazione delle fibre nervose (figg. 3,4) che, in altri sono invece apparse assottigliate, distorte, in parte frammentate, conglutinate o dissociate, ma pur sempre organizzate in fascicoli paralleli. Solo in alcune sedi è risultato conservato il perinervio (fig.5); l'epinervio, l'endonevrio ed i vasa nervorum non sono risultati dimostrabili, e sostituiti da spazi otticamente vuoti. Le cellule di Schwann hanno fatto in gran parte difetto; tuttavia, l'elevata affinità dei fascicoli nervosi

per l'ematossilina ha suggerito la persistenza di residui di cromatina nucleare delle cellule di Schwann, andate incontro a dissoluzione post-mortale.





Le indagini immunoistochimiche hanno infine rilevato la diffusa immunopositività per la proteina S100, marker immunoistochimico delle cellule di Schwann, in alcune sedi con gradi elevati di reattività (figg.6a,b,c,d).

DISCUSSIONE

Nel sottocloistero della Basilica di San Francesco di Arezzo hanno trovato sepoltura, nei secoli passati, i defunti di diversi strati sociali: i religiosi, i nobili ed i caritatevoli. In questo ambiente, particolari condizioni di temperatura e di umidità, e soprattutto la porosità dell'ambiente sepolcrale, derivante

dall'usanza dei frati francescani del tempo di sommergere le casse mortuarie sotto abbondanti detriti di materiale edilizio, hanno favorito l'instaurarsi, in diversi defunti, di uno stato di mummificazione naturale. Le due mummie dello studio sono già state oggetto di analisi anatomico-istologiche, istopatologiche ed immunoistochimiche che, nonostante le difficoltà derivanti dallo stato di mummificazione, hanno consentito non solo l'identificazione di numerosi organi e tessuti^{5,6}, ma anche la definizione delle cause di morte^{8,9}.

È noto come, di tutti gli organi, l'encefalo sia il meno predisposto alla mummificazione naturale, probabilmente per la sua sede anatomica nella cavità cranica, dove le ossa ostacolano il rapido allontanamento dei liquidi cellulari ed interstiziali¹⁰. Sono pertanto molto rare le osservazioni di carattere microscopico ed ultramicroscopico relative al tessuto cerebrale mummificato con modalità naturali¹⁰⁻¹⁵.

Ancor più esigua è la letteratura paleoneuropatologica inerente il sistema nervoso periferico delle mummie¹⁶⁻¹⁸. È apparsa pertanto meritevole di rilievo, nelle due mummie di questo studio, la conservazione delle fibre nervose e, in alcuni tratti, del connettivo perinevrionale dei nervi periferici, in analogia ad analoghe osservazioni¹⁶. Similmente, è risultata sorprendente la conservazione della struttura ultramicroscopica e della configurazione molecolare della mielina nelle fibre nervose periferiche di mummie di 5000 anni fa¹⁷. In campo immunoistochimico, è apparsa rilevante la dimostrazione di immunoreattività per alcuni neuropeptidi e per la nitrossido - sintetasi tipo I nei nervi surali di sette mummie egiziane imbalsamate e di una mummia naturale peruviana¹⁸.

L'immunopositività per la proteina S100, marker delle cellule di Schwann¹⁹, nei nervi periferici delle due mummie del presente studio, indica la conservazione dei relativi substrati antigenici, per i quali le reazioni immunoistochimiche sono decorse in

modo non diverso da quanto avviene nei tessuti freschi. È da precisare come tali risultati non siano stati né isolati né occasionali, considerato che nella mummia infantile si è avuta anche immunopositività per l'insulina in alcune isole di Langherans⁵, e in quella adulta per la tireoglobulina nei follicoli tiroidei⁶. È quindi possibile affermare che nel processo di mummificazione naturale risultano conservati alcuni antigeni, dimostrabili con metodi immunoistochimici, persino a distanza di sei secoli dalla morte, come nelle due mummie dello studio.

Infine, è opportuno sottolineare l'adeguatezza degli accorgimenti tecnici, adottati in questo studio, per l'allestimento dei preparati istologici, in relazione allo stato di mummificazione dei tessuti; in particolare, la reidratazione in liquido di Ruffer e la chiarificazione con una miscela di olio di legno di cedro e di paraffina fusa a 46°C, in luogo dello xilolo, inadatto alla chiarificazione di tessuti antichi. Tali accorgimenti hanno consentito una microtomia agevole, con il risultato di sezioni istologiche piane, sottili, ben distese e continue.

Bibliografia.

- ¹ Amadei A. Mummie oltre l'Egitto. Edizioni ETS, Pisa, 1997, p.15
- ² Bruce C.E., Bray D., Lewis S.J., Roberts M.C.K., Watson J.D. Molecular biology of the cell. Garland Publishing Inc., New York, London, 1994, pp. 612 – 647
- ³ Adamo M, Barni M., Dell'Erba A., Querci V., Fabroni F. Manuale di medicina legale e delle assicurazioni. Monduzzi, Bologna, 1979, p. 278
- ⁴ Perrando G.G., Macaggi D. Manuale di medicina legale e delle assicurazioni. Casa ed. Libreria V Idelson, Napoli, 1940, pp. 756 – 760
- ⁵ Linoli O., Vatti R. Mummia infantile del XV secolo nella Basilica di San Francesco di Arezzo. Analisi paleo-istopatologica e paleo-immunoistochimica. Atti e memorie della Accademia Petrarca di Lettere, Arti e Scienze. 1999 (LXI): 299 – 316
- ⁶ Linoli O., Di Lollo S. Mummia del XV secolo nella Basilica di San Francesco di Arezzo. Analisi paleo-istopatologica e paleo-immunoistochimica. Riv.It.Med.Leg. 2001 (XXIII): 119 – 145
- ⁷ Ruffer M.A. Studies in the paleopathology of Egypt, Moodie R.L., University of Chicago Press, Chicago, Illinois, 1921
- ⁸ Linoli O. Causa mortis in a fifteenth century infant mummy in St.Francis' Basilica in Arezzo (Italy). J.o.P. 12 (2) 2000: 13 – 19
- ⁹ Linoli O. The causa of death in a fifteenth century mummy in St.Francis' Basilica in Arezzo (Italy). J.o.P. 13 (2) 2001: 57 – 62
- ¹⁰ Gerszten P.C., Martinez A.J. The neuropathology of south american mummies. Neurosurgery 1995, 36 (4): 756 – 761
- ¹¹ Doran G.H., Dickel D.N., Ballinger W.E., Agee O.F., Laipis P.J., Hauswirth W.W. Anatomical, cellular and molecular analysis of 8.000-yr-old human brain tissue from the Windover archaeological site. Nature 1986; 323: 803 – 806
- ¹² Lamb D.S. Mummification, especially of the brain. Am. Anthropol. 1901; 3: 294 – 307
- ¹³ Paabo S., Gifford J.A., Wilson A.C. Mitochondrial DNA sequences from 7.000 year old brain. Nucleic Acids Res. 1988; 16: 9775 – 9787
- ¹⁴ Radanov S., Stoev S., Davidov M., Nachev N., Stanchev N., Kirova E. A unique case of naturally occurring mummification of human brain tissue. Int.J.Legal Med. 1992; 105: 173 – 175
- ¹⁵ Tkocz I., Bytzer P., Bierring F. Preserved brains in medieval skulls. Am.J.Phys.Anthropol. 1979; 51: 197 – 202
- ¹⁶ Zheng G.Z., Feng W.B., Boa Y.H., Xue J.N., Ying Y.S. Microscopic and submicroscopic studies on the peripheral nerve and the skeletal muscle of the female cadaver in the Han Tomb No.1. Sci.Sin. 1979; 22 (9): 1095 – 1098
- ¹⁷ Hess M.W., Kirschning E., Pfaller K., Debbage P.L., Hohenberg H., Klima G. 5000-year-old myelin: uniquely intact in molecular configuration and fine structure. Curr.Biol. 1998, 8 (15): 512 – 513
- ¹⁸ Hoile C.H., Thomas P.K., Burnstock G., Appenzeller O. Immunohistochemical localisation of neuropeptides and nitric oxid synthase in sural nerves from Egyptian mummies. J.Auton.Nerv.Syst. 1997; 67 (1-2):105 – 108
- ¹⁹ Hn J., Zou S., Tang Z., Wang D., Li J., Gao Z. Response of Schwann cells in the inferior alveolar nerve to osteogenesis: an ultrastructural and immunohistochemical study. Int.J.Oral Maxillofac.Surg. 2003; 32: 318 – 324

I CORTICOSTEROIDI - CONFERENZA DI CONSENSO OSP. S. DONATO - A.S.L. 8 AREZZO - 19 MARZO 2003:

INDICAZIONI, BENEFICI E DANNI

INTRODUZIONE DI ALBERTO ANGELI (Dir. Clinica Medica Università di Torino)

I corticosteroidi (CS) sono molecole steroidee a 21 atomi di carbonio dotate di numerosi effetti metabolici. Il cortisolo o idrocortisone rappresenta il principale CS circolante nell'uomo.

CENNI STORICI

I primi ad isolare il cortisone dal tessuto surrenale furono Mason e coll. Nel 1930. Harvey Cushing nel 1932 descrisse la omonima sindrome e correlò tale quadro sindromico con l'eccessiva produzione endogena di CS.

Nel 1934 H. Selye introdusse il concetto di stress e individuò il coinvolgimento dei CS endogeni nella "general adaptation syndrome". Negli anni '40 si chiarirono alcuni aspetti dell'azione metabolica ed antinfiammatoria dei CS, tanto che nel 1950 P.Hench si guadagnò il premio Nobel per aver dimostrato il drammatico effetto antinfiammatorio dei CS nell'artrite reumatoide. Negli anni '50, anche grazie alla scoperta di derivati corticoidi di maggior potenza anti-infiammatoria, le applicazioni cliniche dei CS divennero "ubiquitarie", ma gli entusiasmi per l'uso dei CS nel trattamento delle malattie infiammatorie furono presto spenti dalla constatazione dei seri effetti collaterali che accompagnavano gli alti dosaggi terapeutici o terapie prolungate nel tempo (sindrome di Cushing iatrogena, iposurrenalismo secondario all'uso di corticoidi sintetici, osteoporosi da CS). Negli anni 70-80 vennero applicati nuovi schemi di terapia con CS, anche supportati da studi che chiarivano le modalità d'azione degli stessi; i CS vennero utilizzati anche in trapiantologia. Negli anni 90 sono state scoperte nuove modalità di azione dei CS (azione genomica e non-genomica, recettori a diversa specificità, co-repressori e co-attivatori) e terapie preventive per l'osteoporosi indotta da CS sono state introdotte con successo nella pratica clinica.

ASPETTI FISIOLÓGICI DEI CS ENDOGENI

In condizioni normali i livelli endogeni di CS seguono un ritmo circadiano, con picco massimo tra le 2 e le 4 del mattino; picchi minori possono verificarsi durante la giornata in relazione a pasti, attività fisica e stress. La secrezione di cortisolo (CS endogeno) è stimolata dalla cosiddetta cascata ipotalamo-ipofisi-surrene. Tale rilascio controllato ormonale avviene sia in condizioni di normalità, sia in corso di eventi stressanti.

La risposta adattativa allo stress è regolata dal

SNC. L'ormone induttore della sintesi della corticotropina viene prodotto dall'ipotalamo e stimola l'ipofisi al rilascio di ACTH e di conseguenza il surrene fino alla produzione di CS. La stessa corticotropina, ma soprattutto i CS hanno una azione inibitoria di tipo feedback negativo sull'ipotalamo, sull'ipofisi e sulla corteccia surrenale.

Notevoli interazioni tra i sistemi immunitario, neuroendocrino e SNC sono state dimostrate negli ultimi anni. Esse avvengono attraverso connessioni neurali dirette e attraverso mediatori solubili (citochine, interleuchine, neuropeptidi, neurotrasmettitori).

BASI MOLECOLARI DELL'AZIONE DEI CS

I CS esercitano i loro effetti attraverso l'interazione più o meno specifica con strutture intracellulari e di membrana. Gli effetti intracellulari (genomici) possono essere di tipo specifico (con i cosiddetti recettori per i CS, che sono presenti ubiquitariamente nei tessuti) e determinano l'attivazione o l'inibizione della sintesi del DNA e della sintesi proteica, oppure possono essere di tipo aspecifico, andando ad interagire con recettori per molecole affini (recettori per mineral corticoidi, per estrogeni, per ormoni tiroidei, per la vitamina D, NF-kB, AP-1, STAT 5); tali interazioni aspecifiche sono alla base degli effetti collaterali del trattamento con CS esogeni.

Gli effetti extracellulari o di membrana sono stati evidenziati negli ultimi anni, e sono stati definiti effetti non-genomici. Anch'essi possono essere specifici (attraverso recettori di membrana per CS) e aspecifici (attivazione dell'adenilato ciclasi e produzione di AMPc). I vari CS sintetici e non, possiedono diverse affinità di legame con i recettori ed è dimostrato che gli effetti non genomici (che sono gli effetti clinici più rapidi e talvolta più utili dal punto di vista terapeutico) sono innescati in maniera preponderante solo da alcuni CS sintetici (metilprednisolone, prednisone).

EFFETTI DEI CS SUI VARI ORGANI E TESSUTI

L'effetto dei CS sulle varie popolazioni cellulari dipende dalla concentrazione degli stessi, dal tipo di CS, dall'affinità dei recettori per CS presenti sulla cellula bersaglio (spesso variabile in funzione della fase di maturazione o di differenziazione della cellula).

Sul sistema immunitario i CS agiscono prevalentemente come inibitori della maturazione delle cellule della serie bianca, della migrazione, della fagocitosi e della produzione di citochine. L'induzione

dell'apoptosi sui linfociti è stata dimostrata solo per cellule poco differenziate ed in maturazione (da qui l'uso dei CS anche nelle patologie neoplastiche della serie linfoide). La relativa carenza di effetto inibitorio sui linfociti T suppressor aumenta l'efficacia immunosoppressiva dei CS. L'effetto antinfiammatorio dei CS si esplica anche più a valle della risposta immune, tramite l'induzione della sintesi della proteina lipocortina con blocco della fosfolipasi A2 (impedendo la sintesi delle prostaglandine).

Nei tessuti connettivi i CS inducono soprattutto l'inibizione della sintesi del collagene e delle proteine muscolari. I CS inibiscono la replicazione dei fibroblasti dermici, degli osteoblasti e dei condrociti. Tali azioni sono dirette ma anche mediate dall'inibizione della produzione di GH, IGF1, androgeni.

L'azione osteopenizzante dei CS, fino a pochi anni fa imputata solo all'inibizione degli osteoblasti e al ridotto assorbimento di calcio intestinale, è tuttora molto studiata e coinvolge molti sistemi citochinici (sistema IGF/IGFBP, sistema delle integrine, sistema TIMP/MMP, sistema RANK/RANKL/OPG). È molto evidente a livello dell'osso trabecolare e colpisce soprattutto le vertebre. L'azione osteopenizzante è dose dipendente, si verifica molto precocemente (perdita di massa ossea variabile tra il 5 e il 15% anche dopo soli 6 mesi di terapia continuativa) ed è reversibile parzialmente dopo l'interruzione della somministrazione.

Il tessuto adiposo è l'unico connettivo in cui i CS inducono uno stimolo proliferativo e maturativo sulle cellule progenitrici.

Il SNC e il sistema neuro endocrino interagiscono con i CS a vari livelli, sia con effetti genomici (induzione di sintesi di neurotrasmettitori e di recettori per neurotrasmettitori, influenzando soprattutto la funzione dei sistemi del GABA e il Beta adrenergico/adenilciclas) che non genomici (regolando l'eccitabilità delle membrane neuronali attraverso interazioni di membrana).

EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA CON CS

La tossicità dei CS è spesso direttamente proporzionale alla durata della terapia ed alla dose utilizzata. Se la somministrazione si prolunga oltre alcune settimane i seguenti effetti collaterali possono manifestarsi nella maggior parte dei pazienti. L'ipertensione da ritenzione idrosalina è dovuta essenzialmente all'attività mineralcorticoide residua dei CS, con ritenzione di sodio ed iperescrezione di potassio.

L'aumento di peso è un frequente e precoce effetto collaterale dovuto inizialmente alla ritenzione idrosalina e successivamente allo stimolo proliferativo sugli adipociti ed all'effetto antiandrogenico (obesità cushingoide).

L'iperglicemia e la resistenza all'azione insulinica

(che talvolta evidenzia un franco diabete) sono comuni effetti della prolungata terapia con CS.

Tra gli effetti oculari ricordiamo il glaucoma (solo in soggetti predisposti) e la cataratta (a causa di formazione di legami tra CS e proteine del cristallino).

Tra gli effetti cutanei ricordiamo in ordine di frequenza assottigliamento cutaneo, fragilità vascolare, irsutismo, acne, panniculite.

L'ulcera peptica dovuta a CS è ancora un argomento dibattuto. Comunemente il danno mucosale gastroduodenale si verifica solo in caso di preesistenti lesioni, concomitante terapia con FANS o con anticoagulanti, ed in pazienti più anziani e debilitati, ma non in corso di terapia con soli CS. L'osteoporosi cortico-indotta è un effetto frequentissimo per terapie prolungate (almeno 3 mesi), anche con bassi dosaggi. La frattura da fragilità è la più temibile ed invalidante conseguenza. L'osteonecrosi della testa del femore è una rara conseguenza dell'uso di elevati dosaggi di CS, che si verifica soprattutto in soggetti predisposti da una microvasculopatia (connettiviti, aterosclerosi).

Disturbi del sonno e del tono dell'umore.

L'immunosoppressione indotta dai CS determina suscettibilità a infezioni o riattivazione di infezioni preesistenti. Si verifica per alti dosaggi, ma non richiede sospensione del trattamento, bensì l'aggiunta di terapia antibiotica mirata.

Il ritardo di crescita nei bambini, dovuto al blocco della trascrizione e della sintesi proteica è scarsamente sensibile alla terapia con GH, è un effetto frequente dei trattamenti prolungati.

La miopatia, dovuta all'effetto catabolico CS indotto sul tessuto muscolare è un effetto piuttosto raro ma discretamente invalidante.

La soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (con il rischio di una crisi Addison-like caratterizzata da ipotensione, artromialgie, letargia, anoressia) si verifica usando dosaggi >20 mg die (Prednisone eq) per oltre una settimana; il tempo necessario al ripristino di tale funzione è correlabile alla durata del trattamento e al dosaggio utilizzato. Tuttavia la comune pratica clinica della riduzione graduale del farmaco fino alla sospensione in alcune settimane ha drasticamente ridotto l'incidenza di tale evenienza.

DOSAGGI E SCHEMI TERAPEUTICI PIÙ FREQUENTI

I CS sintetici maggiormente usati in Italia sono il prednisolone (tra quelli a rapida azione), il metilprednisolone, triamcinolone, il deflazacort (tra quelli ad azione intermedia), il desametasone ed il betametasone (tra quelli ad azione prolungata).

La modalità di somministrazione più usata è quella per os, in monosomministrazione al mattino per rispettare il ritmo circadiano. La somministrazione

a giorni alterni è utile perché riduce molti effetti collaterali, ma è utilizzabile solo in patologie poco attive o in fase di riduzione del farmaco. Nei casi più gravi e per dosaggi elevati si può utilizzare la via endovenosa o intramuscolare. La via infiltrativa intraarticolare è frequentemente utilizzata in Reumatologia e Ortopedia, la via transdermica in Dermatologia.

La posologia varia ampiamente a seconda delle indicazioni. Poiché l'attività dei CS è molto variabile da composto a composto si è soliti esprimere la dose in riferimento alla attività del prednisone (mg prednisone equivalenti). I bassi dosaggi giornalieri si intendono quelli minori di 7,5 mg (che tra l'altro sono considerati dosaggi "fisiologici" poiché corrispondono alla dose di cortisolo endogeno giornalmente prodotto dal surrene; in realtà tutti i dosaggi sono "farmacologici" poiché si vanno a sommare alla funzione residua surrenalica, a meno che non ci sia completa soppressione secretiva), medi dosaggi tra 7,5 e 25, alti sopra 25-40 mg.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE E PROBLEMI SPECIFICI PER I CS

DERMATOLOGIA

(Antonio Castelli - Primario U.O. Dermatologia - Osp. S. Donato - Arezzo)

I cortisonici per lungo tempo sono stati gli unici farmaci "salvavita" in molte affezioni dermatologiche

Attualmente sono disponibili molti farmaci da affiancare ai cortisonici che comunque rivestono ancora un ruolo di primaria importanza. Dal 1952 il dermatologo ha anche l'arma dei cortisonici topici. Le indicazioni elettive per i CS in dermatologia sono:

Malattie acute cortisonico-sensibili (per es. dermatite allergica da contatto in fase acuta).

Reazioni anafilattiche acute.

Malattie autoimmuni del connettivo in fase acuta e disordini vascolari generalizzati su base immunologica (LES, Dermatomiostite, poliarterite nodosa etc).

Malattie bollose autoimmuni (pemfigo volgare etc).

Dermatiti acute esfoliative (eritrodermie iatrogeniche).

Disordini vari che includono: Lichen planus grave, pioderma gangrenoso, sarcoidosi e morbo di Behcet con interessamento viscerale, S.Stevens-Johnson, orticaria-angioedema, dermatite atopica grave.

PNEUMOLOGIA

(Raffaele Scala, Mario Naldi - U.O. Broncopneumologia - Osp. S. Donato - Arezzo)

I CS sono utili nella patologia dell'apparato respi-

ratorio poiché mantengono l'omeostasi biologica durante lo stress infiammatorio. Questo si attua a livello delle cellule monocito-macrofagiche () Fosfolipasi A2, sintesi ac. Arachidonico e metaboliti (PG, LT),) Citochine (IL-1, IL-6, TNF- α),) Proteine fase acuta, C3), cellule endoteliali riduzione di Molecola-1 adesione leucociti (ELAM-1), riduzione di Molecola-1 adesione intracellulare (ICAM-1) e linfociti () Citochine:IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , GM-CSF, IF- γ). Tuttavia i CS possono esporre l'apparato respiratorio ad infezioni da batteri intracellulari (micobatteri, miceti, nocardia, listeria), pseudomonas A. a causa della riduzione di specifiche attività immunitarie e di difesa a livello di tutte le cellule del sistema immunitario bronco-alveolare (diminuito Killing intracellulare "non ossidativo" batterico per il macrofago alveolare; tale effetto è dose e durata terapia dipendente; le alte dosi protratte sono le più dannose. Si realizza diminuito Killing intracellulare "ossidativo" batterico per i PMN; tale effetto è meno evidente con metil-prednisolone. Si causa diminuzione di numero, attività e chemiotassi alveolare dei linfociti).

I CS possono altresì indurre una ipoventilazione per la induzione di miopatia sui muscoli respiratori, in particolare il diaframma. Ricordiamo che si possono distinguere una MIOPATIA ACUTA (per dosaggi massivi di durata <5 giorni) indipendente dal tipo di steroide (28-46% casi; generalmente non reversibile), con riduzione del peso del muscolo, Atrofia fibre IIb, Rabbdomiolisi ed una MIOPATIA CRONICA (per bassi dosaggi abituali) dipendente da tipo di steroide, dose e durata di terapia (lentamente reversibile). Triamcinolone 0.5-1 mg/Kg/d: Atrofia fibre IIb. Prednisolone 5mg/Kg/d: Alterazioni senza atrofia. Metil-prednisolone 0.4mg/Kg/d: Alterazioni senza atrofia. Deflazacort 0.5mg/Kg/d: Atrofia fibre I, IIa, IIb. Clinicamente tale situazione, che si manifesta con debolezza "acuta" o "cronica" diaframmatica con dispnea nel contesto di segni di miopatia generalizzata, ha implicazioni cliniche in patologie con alterata bilancia forza -lavoro respiratorio come BPCO, malattie gabbia toracica e neuromuscolari, ICU. Il rischio maggiore è l'ipoventilazione alveolare e l'insufficienza respiratoria ipercapnica, con difficoltoso svezzamento dal ventilatore.

REUMATOLOGIA / CONNETTIVITI

(Lucia Fusconi - Struttura semplice Reumatologia ASL 8 - Arezzo)

Nell'ambito reumatologico l'uso dei CS ha indicazione elettiva in diverse importanti patologie. Nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) viene iniziato dopo la diagnosi, in associazione a immunosoppressori, plasmaferesi, Ig ev, al dosaggio richiesto dall'attività di malattia. Nelle condizioni di LES monosintomatico (impegno di sole

cute/articolazioni, assenza di impegno viscerale, alterazioni ematologiche lievi, $WC >3000/mm^3$, $PLT >100000/mm^3$, anemia non emolitica) si utilizzano dosi giornaliere variabili e scalari da 20 a 5 mg di prednisone equivalenti. Nel LES multisistemico (con manifestazioni gravi ematologiche, sierosittiche, renali, neurologiche) i dosaggi salgono da 1 mg/Kg/die fino a 40-60 mg/die. Una valida alternativa è costituita dai boli di 1g ev per tre giorni consecutivi. La sospensione viene attuata solo dopo periodi di completa remissione. In caso di nefropatia lupica anche pregressa è consigliabile un dosaggio di mantenimento di circa 10 mg/die. Nella Connettivite mista (malattia sistemica che presenta caratteristiche comuni al LES, alla Sclerosi sistemica e alla dermato/polimiosite, associate alla presenza di anti RNP) il dosaggio varia tra 5-10 mg e 100 mg/die.

Nella Polimiosite/Dermatomiosite è possibile una scarsa risposta agli steroidi per cui si utilizzano 40-60 mg/die per quattro-sei settimane, in associazione con altri farmaci. La dose minima efficace di CS va mantenuta per almeno due-tre anni. Anche molte Vasculiti si giovano della terapia steroidea a dosaggi variabili e anche in boli, che tuttavia vanno sempre affiancati da immunosoppressori.

Nella Polimialgia reumatica l'ottima risposta alla terapia steroidea a medio-basso dosaggio (10-15 mg/die) costituisce anche un criterio ex iuvantibus. Nell'arterite di Horton (talvolta associata alla polimialgia reumatica)

si utilizzano dosi più elevate (40-60 mg/die) per prevenire i temibili danni vasculitici (oculari, cerebrali). In entrambe le malattie dosi di mantenimento vanno proseguite per almeno 1-2 anni.

Indicazioni selettive all'uso dei CS sono costituite dalla sindrome di Sjogren con artralgie (basse dosi 5-10 mg/die) o con manifestazioni viscerali (come le altre connettiviti, fino a 40-60 mg/die), o dalla Sclerosi Sistemica progressiva con artriti-tendiniti, miositi, sierositi (dosi medio basse 10-20 mg/die) o alveolite polmonare (dosi alte 40-60 mg/die). È da ricordare l'assenza di effetto della terapia steroidea sulla cute ed il rischio di induzione della crisi renale sclerodermica.

Boumpas Dt. Et al.: Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119: 1198-1208.

Hunder GG: Vasculitis in rheumatic diseases. *Clinics of North America*, v. 21, 4, Saunders, Philadelphia, 1995.

REUMATOLOGIA / ARTRITI

(Ferruccio Rosati - Struttura semplice

Reumatologia ASL 8 - Arezzo)

L'impiego dei GC nella terapia dell'Artrite Reumatoide (AR) è stato oggetto di lunghe controversie. Dopo gli entusiasmi degli anni '50 e le critiche degli anni successivi fino quasi alla demoniz-

zazione, a causa gli effetti collaterali, si è giunti ad un impiego più selettivo e con modalità più corrette. Questo in relazione all'introduzione di nuovi e più efficaci farmaci di "fondo" e a nuove evidenze cliniche. Le finalità del trattamento con CS in corso di AR possono essere così riassunte:

1. farmaco sintomatico: allevia rapidamente dolore e flogosi, ma provoca un rapido condizionamento con difficoltà ad interrompere la somministrazione.
2. come terapia di fondo nella fase iniziale: riduzione delle erosioni.

3. terapia di attesa nei primi mesi di terapia fino alla comparsa della remissione indotta dai farmaci di "fondo".

4. bridge therapy: cioè nel passaggio da una terapia di fondo non più efficace ad una nuova.

I dosaggi orali sono variabili tra i 6 e 16 mg/die per terapie di durata <1 anno (bridge therapy) e di 4-6 mg/die per periodi più prolungati (associazione con farmaci di fondo). La via di somministrazione parenterale comprende la intrarticolare (con dosaggi variabili tra 40 e 80 mg), la "pulse therapy" endovenosa; essa sfrutta l'azione non-genomica dei CS, con riduzione di alcuni effetti collaterali a 1 anno. Si propone di ottenere una pronta stabilizzazione con dosi elevate e concentrate. Le indicazioni alla "pulse therapy" sono: 1 Bridge-therapy (come anello di congiunzione tra una terapia di fondo non più efficace e una nuova); 2 AR resistente alla terapia; 3 Vasculite; 4 Interessamento extra-articolare minaccioso per la vita.

Indicazioni all'uso dei CS in corso di AR sono: Gravidanza, Vasculite, Interessamento oculare, Interessamento polmonare, particolari Subsets di pazienti: Età avanzata; Decorso autolimitantesi; Risposta quasi completa a bassi dosaggi. Il dosaggio inferiore a 5 mg/d. sembra rappresentare una dose "soglia", al di sotto della quale non si manifesterebbero gli effetti collaterali perché controbalanciati dagli effetti positivi sulla malattia.

Kirvan JR and the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333: 142-6.

Hickling P, Jacoby RK, Kirvan JR, and the Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:930-6.

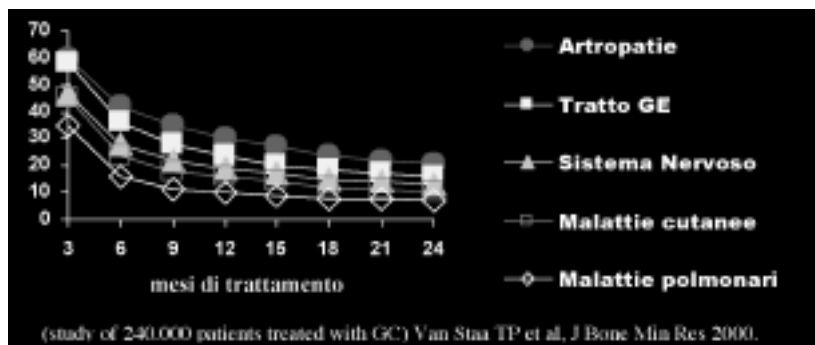
REUMATOLOGIA/ L'OSTEOPOROSI DA CORTISONICI

(Luciano Sabadini - Struttura semplice

Reumatologia ASL 8 - Arezzo)

I corticosteroidi hanno effetti indiretti sul metabolismo osseo attraverso una influenza sull'assorbimento intestinale e l'eliminazione urinaria del cal-

cio. Interferiscono sul sistema RANK/RANKL/OPG e sull'effetto di vari ormoni sull'osso (GH, LH - FSH, PTH) e possono alterare il metabolismo della vitamina D. Nel mondo il 50% dei pazienti trattati con CS soffre di fratture osteoporotiche. Negli USA il 20% dei soggetti con osteoporosi presenta secondarietà alla terapia con CS. Nel Regno Unito solo il 14% dei pazienti trattati con CS riceve una terapia per l'osteoporosi (Walsh et al., Br J Med 1996). Da questi primi dati emerge chiaramente il problema della necessità l'attenzione che i medici



danno al problema dell'osteoporosi da cortisonici, patologia poco considerata fino alle più pesanti recenti evidenze della letteratura. L'uso dei CS risulta aumentare con l'età, rendendosi più insidioso proprio nei pazienti che cumulano altri fattori di rischio per fratture da fragilità.

Le patologie che più frequentemente necessitano di terapia corticosteroidea prolungata attengono ad alcune principali specialità (Reumatologia, Gastroenterologia, Neurologia, Dermatologia, Pneumologia).

Adami ha pubblicato su Reumatismo nel 2000 un lavoro che evidenzia l'aumento del rischio relativo calcolato per la densità di massa ossea di oltre 20 voltenelle donne in postmenopausa che usano corticosteroidi. Il G.I.S.C.O. (Gruppo Italiano Di Studio su Glucocorticoidi e Osso) ha sviluppato uno Studio denominato G.I.O.V.E. (Glucorticoid Induced Osteoporosis Vertebral deformity

Evaluation), al quale ha contribuito anche la Reumatologia di Arezzo, che ha perseguito alcuni obiettivi. PRIMARIO: valutare la prevalenza e le caratteristiche delle deformità vertebrali a livello del tratto spinale D4 - L5 in donne in menopausa da almeno un anno e in trattamento corticosteroideo cronico sistemico da almeno 6 mesi. SECONDARIO: quello di identificare altre variabili correlate alla prevalenza e alle caratteristiche delle deformità e di misurare l'impatto clinico delle deformità vertebrali.

Lo studio G.I.O.V.E. ha confermato in Italia i dati che compaiono nella letteratura recente riferita ad altri Paesi e potrebbe chiarire nel tempo l'impatto clinico delle fratture vertebrali.

Nella pratica medica quotidiana emerge comunque ormai già chiaro un imperativo riguardo l'attenzione verso l'osteoporosi e in particolare a molte sue forme secondarie che vedono preminente la responsabilità del medico nella prevenzione primaria e secondaria della frattura da fragilità.

REUMATOLOGIA/MORFOMETRIA VERTEBRALE

(Edwin Parra Prada)

È una metodica di misurazione delle altezze antero centrale e posteriore dei corpi vertebrali dei tratti dorsali e lombare del rachide che permette di diagnosticare in maniera quantitativa, oggettiva la frattura vertebrale.

L'utilità della morfometria deriva dalla definizione stessa di frattura vertebrale, la quale è in realtà una deformazione del corpo vertebrale per riduzione di una delle sue altezze oltre un certo valore soglia senza evidenza di una discontinuità dell'osso.

In recenti studi clinici multicentrici condotti per valutare l'efficacia di alcuni farmaci sulla prevenzione delle fratture vertebrali osteoporotiche è

	AR	LES	PMR	Vasculiti/ Connettiviti	Asma/BPCO	ALL
1+ Fratture	34,0%	30,0%	48,8%	40,6%	41,2%	37,6%
Mild (20-25)	13,4%	22,5%	23,8%	17,4%	14,7%	16,6%
Moderate (25-35)	14,6%	2,5%	20,0%	14,5%	11,8%	14,3%
Severe (>35)	5,9%	5,0%	5,0%	8,7%	14,7%	6,7%
2+ Fratture	12,3%	7,5%	22,5%	10,1%	20,6%	13,9%
1+ Fratture dorsali	28,5%	25,0%	43,8%	26,1%	38,2%	31,1%
Mild (20-25)	12,7%	20,0%	22,5%	13,0%	17,7%	15,3%
Moderate (25-35)	11,5%	2,5%	16,3%	8,7%	8,8%	10,9%
Severe (>35)	4,4%	2,5%	5,0%	4,4%	11,8%	4,6%
1+ Fratture lombari	7,9%	5,0%	10,0%	18,9%	5,9%	9,5%
Mild (20-25)	4,7%	2,5%	7,5%	5,8%	0,0%	4,6%
Moderate (25-35)	1,6%	0,0%	2,5%	7,3%	2,9%	2,5%
Severe (>35)	1,6%	2,5%	0,0%	5,8%	2,9%	2,1%

stato utilizzato per la definizione di fratture vertebrali un valore soglia pari a 4mm o al 15%. Tale definizione è quella che si applica ufficialmente nella nota 79 dal Ministero della salute.

È evidente che la valutazione di una lieve riduzione di altezza ver-

tebrale può risultare poco precisa, anche per radiologi esperti dell' argomento, se limitata alla sola osservazione diretta.

La morfometria vertebrale può essere eseguita sia manualmente che in maniera computerizzata sulle radiografie in proiezione laterale dei segmenti toracico e lombare del rachide.

La morfometria radiologica con tecnica computerizzata prevede la digitalizzazione mediante scansione delle radiografie del rachide con un programma specifico che permette dapprima un'elaborazione qualitativa delle immagini tendente ad esaltare la visibilità delle limitanti vertebrali, facilitando poi il successivo posizionamento con il mouse da parte dell' operatore dei 6 punti su ciascuna vertebra da T 4 – L 5.

Una volta eseguita questa fase il computer calcola le distanze tra i punti superiori e inferiori delle vertebre, cioè le altezze vertebrali e i rapporti tra le altezze.

Questa metodica può raggiungere elevati livelli di precisione, ma è importante che le radiografie siano eseguite accuratamente rispettando quelle procedure standardizzate che permettono di confrontare le dimensioni vertebrali tra diversi indivi-

dui e tra multipli radiogrammi dello stesso individuo.

La morfometria vertebrale si applica quindi in studi di prevalenza e incidenza di frattura; valutazione del rischio di fratture vertebrali multiple, in associazione alla densitometria ossea (MOC) e alla ultrasonometria ossea quantitativa (QUS).

Hedlund LR et al.: Vertebral morphometry in diagnosis of spinal fractures. J Bone Miner Res 1988; 5: 59-67.

O'Neill TW et al.: The prevalence of vertebral deformity in European men and woman: The European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1996; 11: 1010-8.

Diacinti D et al.: Morfometria vertebrale: valutazione delle fratture vertebrali da osteoporosi. Radiol Med 2001; 101: 140-4.

Revisione del materiale delle varie relazioni, presentate in occasione dell'incontro, tenutosi nel corso del 2003 nel contesto degli aggiornamenti scientifici dell'Ospedale S. Donato di Arezzo, a cura di: Dr. Paolo Falsetti e Dr. Luciano Sabadini.

PATOLOGIA NEUROLOGICA E NEUROCHIRURGICA IN GRAVIDANZA

* Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana Università di Firenze

** Unità Operativa di Neurochirurgia A.O. Careggi

*** Dipartimento di Neuroscienze Università di Firenze

Obiettivo del presente articolo è fornire ai medici di famiglia gli elementi idonei per formulare un'ipotesi di sospetto di patologia neurologica e neurochirurgica in gravidanza.

Dal punto di vista epidemiologico, la patologia neurologica e in particolare quella neurochirurgica in gravidanza è rara ed è rappresentata principalmente dalla patologia cerebrovascolare e dai tumori endocranici.

PATOLOGIA CEREbroVASCOLARE:

• Di tipo emorragico

1. emorragia subaracnoidea (da rottura di aneurismi o di malformazioni artero venose - MAV)
2. emorragia intraparenchimale

• Di tipo ischemico

1. stroke
2. trombosi venosa cerebrale
3. encefalopatia ipertensiva (eclampsia)

TUMORI ENDOCRANICI:

1. gliomi
2. meningiomi
3. neurinomi
4. adenomi ipofisari
5. medulloblastomi
6. metastasi
7. tumori vari (linfomi, epidermoidi, pinealomi, emangioblastomi ecc.)

PATOLOGIA CEREbroVASCOLARE EMORRAGICA:

Emorragia Cerebrale

L'emorragia cerebrale complica circa una gravidanza su 10.000, è una patologia rara ma estremamente grave, risultando la terza causa di morte materna di origine non ostetrica. Considerando solo le forme non traumatiche, essa è costituita essenzialmente dall'emorragia subaracnoidea e dall'emorragia intraparenchimale. Una cefalea con determinate caratteristiche (vedi oltre), deve essere sempre considerata con sospetto anche in una donna nota emicranica, poiché il trattamento precoce dell'emorragia cerebrale può ridurre significativamente la mortalità e la morbidità materna e fetale.

Il ruolo della gravidanza come fattore di rischio di

emorragia cerebrale è controverso. Studi retrospettivi¹ hanno dimostrato che la frequenza dell'emorragia subaracnoidea in donne gravide con malformazioni arterovenose cerebrali note, che non avevano precedentemente sanguinato, non è significativamente superiore rispetto a quella nelle donne non gravide nelle stesse condizioni. Per contro, il rischio relativo (il rischio cioè degli esposti a un fattore rispetto ai non esposti) di emorragia intraparenchimale in gravidanza è stato stimato intorno a 2,5 e nel postpartum a 28,3. In questo caso, le basi fisiopatologiche dell'aumento del rischio sono da ricercarsi nelle modificazioni emodinamiche della gravidanza, quali ad esempio l'incremento della gittata cardiaca (60%), del volume ematico (40%) e della pressione venosa. La causa più frequente dell'emorragia intracerebrale è l'ipertensione arteriosa, mentre l'emorragia subaracnoidea è in genere legata alla rottura di aneurismi arteriosi o di malformazioni arterovenose.

Nella tabella 1 sono elencate condizioni più rare di emorragia endocranica in gravidanza.

Per orientarsi di fronte ad una situazione sospetta è necessario tener presenti le seguenti considerazioni:

1. La sintomatologia non differisce da quella al di fuori della gravidanza ed è classicamente caratterizzata da cefalea (presente in oltre il 90% dei casi), vomito a getto, meningismo, febbre, obnubilamento del sensorio, talora perdita di coscienza.
2. La cefalea ha caratteristiche peculiari. (vedi Tabella 2)
3. Assume importanza la presenza dei sintomi associati, alcuni dei quali possono confondersi con una generica sintomatologia gravidica. (Tabella 3)
4. La principale diagnosi differenziale è con l'attacco di emicrania: è importante il dato anamnestico della somiglianza con i precedenti attacchi emicranici.
5. La frequenza dell'emicrania si riduce durante la gravidanza del 47% nel primo trimestre, fino a circa l'80% nel terzo trimestre, riduzione dovuta ad un modificato assetto ormonale; la frequenza assoluta di attacco emicranico resta in ogni caso superiore a quella dell'emorragia cerebrale.
6. Va anche considerata la presenza di fattori di rischio preesistenti, quali l'ipertensione di grado moderato-grave, una malformazione arterovenosa o un aneurisma endocranico già diagnosticati (evenienza molto rara poiché in questi casi la gravidanza viene usualmente sconsigliata).

Di fronte a una sintomatologia quale quella descritta, è necessario attivarsi affinché la paziente sia trasportata al più presto in un centro ospedaliero, nel quale siano presenti una neurochirurgia e un centro nascita di III livello. In questa sede verranno eseguiti gli esami strumentali opportuni; in gravidanza la Risonanza Magnetica è considerata la metodica di prima scelta rispetto alla Tomografia Computerizzata: verrà presa una decisione terapeutica in relazione alla condizione neurologica e clinica materna e al periodo gestazionale.

Cenni di trattamento:

Il trattamento neurochirurgico dell'aneurisma ha la precedenza sulle manovre ostetriche, l'intervento di clippaggio dell'aneurisma, infatti, riduce il rischio di risanguinamento e di mortalità materna e fetale. Tuttavia, se la paziente è a termine di gravidanza, è consigliato il parto cesareo seguito dall'intervento chirurgico (nella maggior parte dei casi entrambi gli interventi avvengono nella sala operatoria di neurochirurgia). Durante l'intervento è necessario limitare il sanguinamento per mantenere il flusso ematico fetale. L'ipotensione arteriosa controllata, che talora viene impiegata durante la dissezione dell'aneurisma, non può essere indotta in gravidanza. Il trattamento del vasospasmo, grave complicanza dell'ESA, è un problema ancora irrisolto in gravidanza, in quanto la nimodopina, farmaco di elezione, si è rivelata teratogena negli animali da esperimento.

PATOLOGIA CEREBROVASCOLARE ISCHEMICA: Stroke

L'incidenza dello stroke in gravidanza è di circa 5/100.000; il rischio relativo di infarto cerebrale è di 0,7 durante la gravidanza e aumenta a 8,7 nel periodo del postpartum. L'aumento del rischio relativo nel postpartum può essere dovuto ad una brusca riduzione del volume ematico, a modificazioni dell'assetto ormonale nei giorni successivi al parto, ad alterazioni dello stato emodinamico, a squilibrio della coagulazione ed ad alterazione della parete dei vasi.

Le principali condizioni associate a ischemia cerebrale sono arteriopatie, tra cui la più comune nelle giovani è la displasia fibromuscolare, i disordini ematologici tra cui molto comuni sono la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e i deficit di antitrombina III, di proteina C ed S, l'iperomocisteinemia, la cardioembolia, associata a malattie valvolari, l'embolia da materiale placentare e deciduale e, non ultimo per frequenza, l'uso di droghe.

Trombosi dei seni venosi

Nella popolazione generale è una malattia rara, ma talvolta letale. La gravidanza ed in particolare il puerperio rappresentano un importante fattore predisponente alla trombosi venosa cerebrale,

infatti, i fattori di rischio sono sovrapponibili a quelli associati allo stroke e si possono riassumere nello squilibrio del sistema coagulativo. In gravidanza la sede di flobetrombosi più frequente è il seno sagittale superiore, con estensione secondaria alle vene corticali, mentre la trombosi dei seni cavernoso e laterale è più rara. Nel puerperio circa il 95% dei casi di ischemia cerebrale sono dovuti a trombosi dei seni venosi. La sintomatologia è caratterizzata da deficit neurologici focali, cefalea, crisi epilettiche, coma ed ipertensione endocranica nel caso in cui un trombo nel seno sagittale ostruisca il deflusso ematico al punto da provocare una congestione cerebrale e ostacoli alla funzione dei villi aracnoidei, con blocco del riassorbimento liquorale; obiettivamente si può riscontrare papilledema. Durante la gravidanza e il puerperio, la trombosi venosa può avere una presentazione atipica, per la predominanza di disturbi psichiatrici quali irritabilità, perdita degli interessi, ansia depressione. In passato la mortalità era del 30-50%, più recentemente il tasso oscilla tra il 5,5 e il 30%. In donne con storia di trombosi venosa cerebrale sembra giustificato l'uso di eparina a basso peso molecolare soprattutto nelle prime 2 settimane del postpartum.

TUMORI CEREBRALI:

I tumori cerebrali primitivi sono rari, costituiscono circa il 2-3% di tutti i tumori, circa 15 casi su 100.000 nella popolazione generale e 2 casi su 100.000 gravidanze. I tipi istologici non differiscono da quelli che colpiscono la popolazione femminile di pari età. I più frequenti sono i gliomi (astrocitomi, oligodendrogliomi, ependimomi) che costituiscono circa il 50% del totale e i meningiomi (20% del totale), seguiti dal neurinoma del nervo acustico (15%), più rari i medulloblastomi, i papilomi dei plessi corioidei e gli ependimomi.

Influenza della gravidanza sull'incidenza e l'espressione della patologia:

Benché la gravidanza non sia un fattore di rischio specifico per lo sviluppo dei tumori cerebrali, essa può avere un effetto sull'accrescimento della massa tumorale, con esacerbazione o produzione dei sintomi neurologici. Questo fenomeno sembra essere dovuto alle modificazioni cardiocircolatorie proprie della gravidanza, quali la ritenzione di liquidi e l'aumento conseguente di volume ematico circolante, fattori che favoriscono l'edema peritumorale. In gravidanza si può assistere all'incremento di sviluppo di prolattinomi ipofisari scarsamente secernenti o in precedenza controllati con terapia medica. Lo stimolo allo sviluppo può essere dovuto anche alla presenza di cellule tumorali con recettori specifici per gli steroidi: infatti, il 90% dei meningiomi possiede recettori per il progesterone, il 33-38% per gli estrogeni, mentre oltre il 90% dei neurinomi del nervo acustico possiedono

recettori per gli estrogeni.

Dal punto di vista sintomatologico si considerano tre classi di pazienti:

1. Pazienti che presentano una compromissione generale delle funzioni cerebrali, torpore e crisi epilettiche.
2. Pazienti che presentano manifestazioni di ipertensione endocranica (cefalea, vomito, bradicardia).
3. Pazienti che presentano sindromi specifiche di particolari tumori intracranici, con deficit focali.

Sintomi di compromissione generale delle funzioni cerebrali:

1. Alterazioni delle funzioni cognitive
2. Cefalea, sintomo precoce, 50% dei casi (vedi Tabella 2)
3. Vomito, 25% dei casi, più frequente in caso di tumori della fossa posteriore (vedi Tabella 3)
4. Crisi epilettiche, 20% - 50% dei casi; nella popolazione generale la comparsa di una crisi epilettica in età adulta pone sempre il sospetto di tumore cerebrale, in gravidanza entra in diagnosi differenziale con l'eclampsia (vedi Tabella 3)

Manifestazioni di ipertensione endocranica:

1. Cefalee periodiche
2. Difficoltà della deambulazione
3. Vomito a getto
4. Torpore mentale
5. Incontinenza sfinterica
6. Papilledema
7. Bradicardia

Sindromi focali in presenza di tumori intracranici:

1. Sindrome frontale (alterazioni psichiche con modificazione del carattere, stato euforico, abulia)
2. Sindrome callosa (alterazioni psichiche, incontinenza sfinterica)
3. Sindrome precentrale (crisi epilettiche adversive)
4. Sindrome centrale (emiparesi controlaterali, crisi epilettiche focali)
5. Sindrome parietale (deficit sensitivo, asternognosia)
6. Sindrome temporale (disturbi del linguaggio nell'emisfero dominante, disturbi dell'affettività e della memoria deficit campimetrici nell'emisfero non dominante)
7. Sindrome occipitale (emianopsia laterale omolaterale)
8. Sindrome sellare (disendocrinia, deficit visivi e campimetrici a tipo emianopsia bitemporale, diabete insipido)
9. Sindrome cerebellare (disartria, atassia, disturbi della stazione eretta e della deambulazione)
10. Sindrome dell'angolo ponto cerebellare (ipocusia monolaterale, disturbo dell'equilibrio,

instabilità alla marcia, tinnitus e paresi facciali; tipicamente da neurinoma dell'acustico)

Cenni di diagnosi e trattamento:

Di fronte a ognuno di questi sintomi è necessario eseguire un approfondimento diagnostico mediante RM, metodica di prima scelta per la diagnosi di tumore cerebrale, (la TC è considerata una metodica di seconda scelta, sia perché utilizza radiazioni ionizzanti, sia perché è meno sensibile nei gliomi a basso grado di malignità e nei tumori della fossa cranica posteriore). Effettuata la diagnosi, la terapia sarà di ordine neurochirurgico, radioterapico e in alcuni casi chemioterapico: in base alla benignità o malignità del tumore, al quadro clinico e all'epoca gestazionale.

Se il tumore è benigno potrà essere deciso di posticipare l'intervento a 6 settimane dopo il parto. In caso di tumore maligno è importante l'età gestazionale: nelle prime fasi della gravidanza verrà consigliata l'interruzione terapeutica di gravidanza, soprattutto se il tumore è inoperabile, in presenza di un quadro di grave ipertensione endocranica evolutiva o di uno stato di male epilettico che non risponda alla terapia. Per contro, nel caso di una gravidanza avanzata per contro, il comportamento terapeutico dovrà valutare molte variabili mediche, psicologiche e sociali; potrà, infatti essere proposto l'intervento terapeutico o il parto cesareo anticipato sulla base di consulto ostetrico neurologico e neurochirurgico.

Cause meno frequenti di emorragia endocranica

Metastasi da coriocarcinoma

Anemia falciforme

Diatesi emorragiche

Terapia anticoagulante

Endometriosi ectopica

Patologie associate ad emorragia endocranica

Sindrome di Marfan

Sindrome di Ehlers Danlos

Sindrome del rene policistico

Coartazione dell'aorta

Caratteristica della Cefalea	Sintomi di accompagnamento	Ipotesi Diagnostica
Dolore localizzato in sede sopraorbitaria e/o occipito frontale, violento, insorto acutamente	Vomito a getto, rigidità nucale, turbe dello stato di coscienza e/o segni neurologici focali	Emorragia subaracnoidea
Dolore localizzato ad un emicranio generalmente pulsante, di intensità medio-severa della durata da 4 a 72 ore	Nausea, vomito Fotofobia, fonofobia	Emicrania senza aura Se anamnesi positiva per emicrania
	Almeno uno tra i seguenti sintomi: scotomi scintillanti turbe emianopsiche parestesie cheiro-orali distorsione delle immagini turbe fasiche	Emicrania con aura Diagnosi da porre solo se anamnesi positiva per episodi dello stesso tipo
Dolore di intensità severa o molto severa, unilaterale, orbitario o sovraorbitario e/o temporale che dura da 15 a 180 min se non trattato, con frequenza compresa tra una attacco ogni 2 giorni a 8 attacchi al giorno	iniezione congiuntivale, congestione nasale e rinorrea, edema palpebrale, sudorazione frontale o facciale, miosi e/o ptosi ipsilaterali sensazione di irrequietezza o agitazione	Cefalea a grappolo (patologia a maggiore incidenza nel sesso maschile)
Dolore diffuso a tutto il cranio, gravativo e/o pulsante, continuo o subcontinuo	Anamnesi di trauma cranico	Cefalea post traumatica
	Rigidità nucale, febbre, disidratazione, dispnea, tosse	Cefalea sintomatica (patologia infiammatoria o infettiva)
	Ipossia, ipoglicemia, uremia, ipercapnia	Cefalea sintomatica (turba metabolica)
	Presente nella maggior parte dei casi al risveglio, evocato e/o accentuato da cambiamenti di postura, colpi di tosse o sforzi, associato a papilledema, vomito, deficit neurologici focali	Cefalea sintomatica (lesioni occupanti spazio)

Sintomi	Associati alla gravidanza	Caratteristici di patologia neurochirurgica
Nausea	I trimestre, cessa all'inizio del II trimestre, caratteristicamente compare di mattina	Qualunque periodo, non relazione con pasto o con ritmo sonno-veglia
Vomito	I trimestre, compare in relazione all'assunzione di cibo, preceduto da nausea, può essere associato a pirosi gastrica	Qualunque periodo, indipendente da assunzione di cibo, non preceduto da nausea, insorgenza improvvisa e a getto
Crisi epilettiche	Eclampsia: dopo la 20 ^a settimana fino a due giorni dopo il parto in una donna non epilettica, <u>con almeno due dei seguenti segni</u> : ipertensione, proteinuria, aumento enzimi epatici, piastrinopenia; <u>e i seguenti sintomi</u> : cefalea, disturbi visivi e acustici, dolore epigastrico a barra, iperreflessia.	Qualunque periodo, la crisi epilettica di solito è inizialmente parziale e in seguito generalizzata in una donna non epilettica. (comizialità tardiva)
Cefalea	Non sintomo tipico associato alla gravidanza	Vedi tabella 2

Bibliografia

¹ Horton JC, Chambers WA, Lyons SL, Adams RD, Kjellberg RN. Pregnancy and the risk of haemorrhage from cerebral arteriovenous malformation. Neurosurgery. 1990; 27:867-72

² Biller J, Adams HP Jr. Cerebrovascular disorders associated with pregnancy. Am Fam Physician 1986;33:125-32

³ Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA, 2002; 26:3183-6

⁴ Depret-Messer S, Monnier JC, Bouthors- Ducloy AS, Jomin M, Christianaens JL, Krivosic-Horber R. Cerebral aneurysm and pregnancy: 4 cases. J Gynaecol Obstet Biol Reprod (Paris)1992;21:947-54

⁵ Dias MS, Sekhar LN. Intracranial haemorrhage from aneurysm and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. Neurosurgery 1990;27:855-66

LA PEDIATRIA AD AREZZO DAL 1912 AL 1924:

IL BREFOTROFIO E LA QUESTIONE OSPITALIERA

* Studentessa universitaria - Corso di laurea in Medicina e Chirurgia.

** Professore a contratto di Comunicazione in Pediatria, Università di Milano.

Per la corrispondenza:

Prof. Italo Farnetani

Professore a Contratto di Comunicazione in Pediatria, presso la Facoltà di medicina e chirurgia - Università di Milano per l'anno accademico 2003-2004

Piaggia di Murello 44 · 52100 Arezzo

cell. 339.15.36.444

e-mail: italofernandani@tin.it

Riassunto

La prima parte di questo periodo continua a essere dominata da Alfredo Buonagurelli, mentre il secondo periodo è caratterizzato da una ristrutturazione dell'ospedale voluta dal Sindaco di Arezzo, Fiumicello Fiumicelli, che coinvolse anche il brefotrofio. Vengono riportate alcuni trattamenti praticati nel reparto brefotrofio dell'ospedale.

Parole chiave

Società Italiana di Pediatria, Storia della medicina in Arezzo, Brefotrofio.

In questo periodo ad Arezzo si ha l'inizio di un lento ma progressivo incremento demografico. La città infatti dal XIV secolo aveva vissuto una costante crisi economica e perciò demografica, ma è solo dopo la fine della prima guerra mondiale che si ha l'inizio di una fase di sviluppo economico e perciò demografico, anche se ampi strati della popolazione vivevano in condizioni disagiate e di povertà. Per quanto riguarda la pediatria è noto che quando si ha una fase di incremento demografico si ha un incremento dei soggetti in età evolutiva e questo dato spiega lo sviluppo dei servizi pediatrici che si ebbe soprattutto negli anni trenta.

Per una migliore valutazione del fenomeno demografico riportiamo i dati di alcuni censimenti.

Anno	Città	Comune
1881	11.816	38.950
1901	13.308	44.316
1911	15.186	47.504
1921	17.398	51.862
1931	23.925	56.976

LA GUERRA E LA SPAGNOLA

Il Buonagurelli fu anche medico del Convitto Nazionale "Vittorio Emanuele II" di Arezzo e in tale veste effettuò due importanti interventi. Dal gennaio 1917 i convitti avevano dovuto ridurre drasticamente la quantità di cibo da dare ai convittori. Il Buonagurelli si accorse del deperimento fisico che la carenza di cibo determinava nei convittori per cui in metodo scientifico pesò e misurò i ragazzi e così poté dimostrare il danno all'accrescimento e allo sviluppo fisico, per cui permise al Rettore di inviare una lettera al Prefetto e alla Commissione dei consumi di Arezzo per ottenere maggiori quantità di cibo.

In occasione dell'epidemia di influenza "spagnola" del 1918-19, quando si verificarono i primi casi tra gli alunni, non potendo garantire un sufficiente isolamento invitò i ragazzi a non presentarsi al Convitto, ma di frequentare le scuole nelle località di residenza.

GLI ULTIMI ANNI DEL BUONAGURELLI

Nel 1920 fu nominato Presidente della Deputazione dell'orfanotrofio e casa di mendicizia (Pia Casa).

Fu presidente del circolo culturale "Umberto I" e della sezione del Tiro a Segno Nazionale di Arezzo. Fu insignito dell'onorificenza di Commendatore della Corona d'Italia. Dal 1901 abitò ad Arezzo, in Via San Domenico n. 7 ove morì il 28 ottobre del 1922 per stenosi laringea. Le esequie si svolsero nella chiesa parrocchiale di San Domenico.

Le cronache del tempo ("L'Appennino" 4 novembre 1922) riportano: «I funerali sono riusciti imponentissimi. Tutte le autorità civili e militari; quasi tutte le associazioni cittadine ed uno stuolo di amici e di ammiratori vi hanno preso parte. Per tutto il lunghissimo itinerario, dalla monumentale chiesa di San Domenico al Camposanto, una ininterrotta siepe di popolo commosso assisteva al passaggio del funebre corteo».

Alfredo Buonagurelli fu effettivamente un uomo molto amato dalla popolazione e stimato dai colleghi e dalle autorità, infatti il suo ricordo si perpetuava ancora dopo molti anni dalla morte. Dal punto di vista professionale non solo è stato il fondatore della pediatria ad Arezzo e il primo pediatra della città ma ha impersonato una figura di pediatra impegnato non solo nella clinica ma anche nel territorio e nella realtà sociale e politica che sono i tratti che hanno caratterizzato la pediatria italiana dalla fondazione alla prima metà del secolo. Le abitazioni malsane, la scarsità di alimentazione, le scarse condizioni igienico-sanitarie per cui una

delle principali cause di mortalità erano le infezioni gastro-intestinali, determinavano un'alta mortalità fra i bambini, per cui di 1.000 nati ne morivano 345 entro il 4° anno di vita. L'impegno professionale sia in ospedale, sia nell'attività privata, ma l'impegno sociale e assistenziale, ricordiamo quello a favore della "Croce Bianca" di Arezzo e l'impegno politico come assessore, va interpretato come un elemento di impegno avanzato e profondo a favore dei bambini che lo si ritrova anche nei grandi maestri della pediatria italiana anche in quella più avanzata scientificamente.

IL BREFOTROFIO

Il Buonagurelli non riuscì a vedere allontanare Pietro Benvenuti dal ruolo di primario e direttore del brefotrofio, da lui strenuamente avversata fin dal 1910. In un nostro precedente lavoro abbiamo descritto le contestazioni avvenute alla nomina del Benvenuti a primario e direttore del brefotrofio, ma le polemiche non si attenuarono e negli anni successivi. Nel 1914 ci fu una inchiesta perché la "levatrice" Fulvia Giorgeschi era stata denunciata al Procuratore del Re per la sottrazione di materiali di proprietà del brefotrofio. L'ostetrica fu assolta. Nel 1919 ci fu una seconda inchiesta, questa volta diretta contro il Benvenuti e le levatrici Fulvia Meuly e Clorinda Morelli, fu condotta dal professor Franchetti primario medico dell'Ospedale Meyer di Firenze e dal professor Gennaro Fiore allora aiuto della clinica pediatrica di Firenze e successivamente ordinario e direttore della clinica pediatrica dell'Università di Pisa. La denuncia era partita dal professor Emilio Santi direttore della maternità dell'Ospedale di Arezzo. Anche in questo caso ci fu un'assoluzione. Nonostante queste inchieste finite nel nulla e visite del Prof. G.A. Dotti, libero docente di pediatria e direttore sanitario del brefotrofio di Firenze, avvenuta nell'ottobre 1923 e quella di Alfredo Calcatti, medico provinciale di Pisa, avvenuta nei primi mesi del 1924, c'erano varie irregolarità e versioni difettose all'interno dell'Ospedale di Arezzo, che trovavano ampio spazio nella stampa locale, per cui si era definita una vera e propria "questione ospitaliera". La situazione fu sbloccata grazie all'interessamento di un medico, Fiumicello

Fiumicelli (Foto 1) che il 19 agosto del 1923 fu eletto Sindaco di Arezzo e vi restò per un anno fino all'8 luglio 1924. Sfruttando la propria funzione di "autorità sanitaria locale" e in collaborazione con il prefetto di Arezzo, Enrico Cavalieri, nominò Giovanni Cocci, primario chirurgo dell'Ospedale, commissario prefettizio. In questa veste il Cocci riorganizzò e riordinò vari settori dell'Ospedale, fra cui il brefotrofio. Il Cocci a questo proposito, in base alle proprie funzioni di commissario e amministratore straordinario dell'Ospedale, soppresse sia il posto di medico del brefotrofio, che quello di primario medico, infatti il Cocci riteneva che fossero due incarichi completamente affini, in quanto si riteneva che non ci fossero differenze tra la cura dei bambini e degli adulti. Già dall'immediato dopoguerra questa concezione fu abbandonata e



anche nella pratica clinica si iniziò a differenziare nettamente il "medico degli adulti" dal "medico dei bambini". Nel 1924 invece non deve meravigliare che fosse stato fatto un simile accorpamento. A questo punto si innescò una furiosa polemica fra Giovanni Cocci e l'amministrazione dell'ospedale da una parte e Ordine dei medici e Pietro Benvenuti dall'altra.

Fu bandito il concorso per medico primario e pediatra e risultò vincitore il professor Mancini che però fu convinto a rinunciare al posto. Fu emanata allora una circolare a tutte le cliniche italiane per la ricerca di un interino che fu offerta al dott. Ronchi della clinica pediatrica di Roma, ma anche lui rinunciò. Il posto fu offerto a due medici di Arezzo, il Dott. Aretini (che nel 1910 si era opposto fermamente alla nomina del Benvenuti) e il Dott. Lodovico

Rossi che anche loro rinunziarono. Alla fine fu nominato il Dott. Beni che da 4 anni era assistente dell'ospedale che aveva tenuto più volte la direzione sia del reparto di medicina che del brefotrofio.

Il passaggio delle consegne tra il Benvenuti e il Cocci avvenne nella sede del brefotrofio alle ore 16 del 31 gennaio 1924 perché il Benvenuti stesso lasciò il servizio proprio da quel giorno. Seguì però un acceso dibattito a mezzo stampa fra i due che ci permette di avere alcune informazioni sull'organizzazione e il tipo di terapie che senza entrare nel merito se fossero o meno effettuate, ci pos-

sono essere utili per capire le linee guida adottate in quel periodo.

- **Neonato.** Sia che avesse la possibilità dell'allattamento al seno, sia quello artificiale il bambino non veniva alimentato per le prime 24 ore perché si temeva l'instaurarsi di una forma infettiva gastrointestinale che in quegli anni era una delle principali cause di morte del neonato e durante i primi anni di vita. Venivano dati solo alcuni cucchiaini di acqua minerale alcalina (veniva usata l'"Uliveto"), per combattere l'acidità orale che si riteneva causata dalla immaturità delle ghiandole salivari e perciò responsabile di tutte le affezioni patologiche sia della mucosa orale che dell'apparato gastrointestinale.

Il secondo giorno il bambino veniva dato alla madre per essere attaccato al seno. Le poppate dovevano avere un intervallo almeno di 3 ore l'una dall'altra e poteva essere ridotto, al massimo, a 2 ore e mezzo, infatti si riteneva un segno patologico che il bambino avesse allungato l'intervallo tra le poppate.

- **Latte adattato.** Il metodo di preparazione del latte adattato, che doveva essere eseguito a cura della Farmacia dell'Ospedale, era quello di Heubner-Soxhlet, consistente nel diluire il latte vaccino in soluzione zuccherina titolata al 12,3% e sterilizzato per 20 minuti a bagnomaria in ebollizione in apparecchio tipo Soxhlet, in boccette a tappo automatico da grammi 50, da grammi 150 e da grammi 200 a seconda dell'età del bambino. Il latte era mischiato anche con farinate di frumento, di avena, di orzo, di riso, ecc. Era usato anche latte al Larosan e al Kefir per turbe dispeptiche.
- **Diarrea.** La diarrea dei lattanti vengono curate tutte con acido lattico o tannalbina, olio di ricino, dieta idrica, acido cloridrico, pepsina, creosoto, fermenti lattici viventi attivi, ementina per via ipodermica e lavaggi gastrici, soluzione di acetato d'alluminio, di ittiotan per clisteri.
- **Igiene orale.** Dopo la poppata la bocca del bambino veniva fatta ripulire con "polverizzazione di acqua di calce per combattere la dannosa ed inevitabile fermentazione acida, dai residui di latte".
- **Ragadi del capezzolo:** venivano trattati con pomata ittiolo o con "pomata a base di clori-

drato di cocaina, di mentolo e di salolo in olio sterilizzato d'oliva con lanolina applicabile negli intervalli, tra poppata e poppata, facendo lavare, prima e dopo la poppata, il capezzolo con alcool e successivamente con acqua borica".

Il 14 maggio 1924 alle 7 del mattino fu iniziato il trasferimento dei malati dall'antica sede dell'Ospedale, ubicato nell'attuale Corso Italia alla nuova sede posta in via della Fonte Veneziana (questo nome fu dato alla strada nel 1930).

Bibliografia

- N. LATRONICO, Storia della pediatria, Torino 1997, p. 672.
- Lido di oggi Lido di allora, Venezia [1991], pp. 13, 15, 21, 28-29, 38, 45, 47.
- D. BARTOLINI, I luoghi dell'infanzia malata. Istituti di cura e di assistenza, in La scoperta dell'infanzia cura, educazione e rappresentazione, Venezia 1750 – 1930, a cura di N. M. Filippini, T. Plebani, Venezia 1999, p. 81.
- The Jewish encyclopedia, New York-London, 1904, vol. VIII, p. 35.
- F.A. MASSETANI Dizionario biografico, p. 19.
- Necrologio in "L'Appennino" 4 novembre 1922.
- R. GESÙ, Il Convitto Nazionale di Arezzo, Arezzo, Tipografia Commerciale, 1968, pp. 55-57.
- G. MAGGIONI, Storia della Società Italiana di Pediatria nel suo centenario (1898-1998) in "Rivista Italiana di Pediatria" 4/s, 24 (1998) pp. 5-10.
- I. FARNETANI, F. FARNETANI, Chi era Alfredo Buonagurelli, socio fondatore n° 15 della SIP in "Quaderni di Pediatria" – Atti del 58° Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria, Montecatini Terme 28 settembre – 2 ottobre 2002, 1 (2002), 4: p. 204.
- A. BUTTAFUOCO, Le origini della carta nazionale di maternità. Dipartimenti di studi storico-sociali e filosofici, Arezzo 1992.
- F. VARDEU, L'assistenza sanitaria al bambino dal 1920 al 1940, in V. FANOS, M. CORRIDORI, L. CASTALDI, Pueri, puerorum, pueris, Agorà edizioni, Lecce 2003, pp. 233-250.
- F. FARNETANI, I. FARNETANI, La pediatria ad Arezzo dal 1868 al 1911, "Il Cesalpino", 5, 2003, pp. 35-38.

“PASSEPARTOUT NELLE CITTÀ POSSIBILI”**18 NOVEMBRE-9 DICEMBRE 2003****FESTA DELLA TOSCANA 2003****A.S.L. 8 VALDICHIANA ARETINA****ANNO DELLA DISABILITÀ 2003**

Presidente Coop. Etruria Medica, Val di Chiana Aretina

La Cooperativa Etruria Medica (CEM) nata nel 1999 dall'unione di quaranta medici di Medicina Generale dei Comuni della Val di Chiana Aretina (Cortona, Castiglion Fiorentino, Foiano, Lucignano e Marciano), ha accettato con entusiasmo l'invito dell'Associazione Intercomunale ad elaborare alcuni progetti riguardanti la disabilità da realizzare nei vari Comuni della zona in occasione della Festa della Regione Toscana dedicata quest'anno a questo tema.

La nostra Cooperativa ha già in passato rilevato attraverso indagini osservazionali i bisogni di fasce di popolazione a rischio studiando il deterioramento cognitivo dell'anziano, il disagio psicologico e infine le problematiche riguardanti l'anziano fragile. Crediamo ormai di essere punto di riferimento nel territorio per quello che riguarda il tema della Salute e con enorme soddisfazione rileviamo che anche gli Amministratori Pubblici ci ritengono tali.

In questa occasione la CEM ha dato il suo contributo con l'incontro avuto con gli studenti della Val di Chiana sul tema “Il Pregiudizio” (soprattutto in campo medico) tenuta dal Dr. Nasorri (che è qui di seguito pubblicata) e con le lezioni riguardanti la prevenzione degli incidenti in ambito domestico.

IL PREGIUDIZIO

Coop. Etruria Medica -Cortona- Arezzo

Per corrispondenza:

Nasorri Dr. Roberto

Largo Trasimeno, 3 · 52040 Terontola · Arezzo

Indirizzo e-mail: robertonasorri@libero.it

Nell'affrontare l'argomento del pregiudizio, tema antico ma sempre di scottante attualità, ho pensato di sviscerare sinteticamente questo complesso concetto che investe una molteplicità di campi e di discipline, partendo dall'etimologia del termine. Che cosa significa letteralmente il pre-giudizio? Qual è la definizione dal punto di vista scientifico? Come si pongono le scienze antropologiche quali la filosofia, la sociologia, la psicologia, la pedagogia in rapporto al problema del pregiudizio? In questo senso farò una breve introduzione per dare poi più ampio spazio al rapporto che io vivo quotidianamente, come medico, riguardo al pregiudizio nella Medicina Generale. Infine ho tratto delle conclusioni, da cui può nascere un dibattito o possono anche essere spunto per riflessioni personali.

Letteralmente il termine pregiudizio significa “giudizio non verificato” o “anticipazione di giudizio” in base a schemi accettati senza critica della tradizio-

ne comune. Basato pertanto sulla semplice opinione, il pregiudizio è un atteggiamento rigido, fortemente condizionato da una carica emotiva che ostacola la retta conoscenza e determina la simpatia o l'antipatia verso un individuo o un gruppo.

L'area di penetrazione del pregiudizio può essere pertanto molto vasta, potendo contenere ogni forma di cultura connessa con aspetti e metodi di interpretazione opinabili come le tradizioni del costume, le pratiche mediche, le suggestioni religiose, i formalismi iconografici in fatto di arte.

Da un punto di vista scientifico la sociologia e la psicologia si occupano del pregiudizio per la sua funzione di orientamento degli individui nell'ambito di un contesto sociale, cercando di interpretare e di comprendere i perché delle innumerevoli sfaccettature con cui viene interpretata e compresa una medesima azione, gesto o comportamento.

I rapporti di interdipendenza di una comunità e le relazioni che essa stabilisce con l'esterno, come per esempio il rapporto città-campagna o i rapporti tra popoli, vengono esaminati sotto il profilo del pregiudizio, ossia del modello elementare di comportamento, nell'intento di cogliere una visione statica e generalizzata delle strutture societarie.

A tal proposito nel pregiudizio occorre tener presente alcuni aspetti pratici fondamentali:

1) l'esigenza associativa degli individui nel gruppo, 2) l'opportunità di fissare determinati stereotipi di identificazione nel gruppo stesso, 3) la formazione di un meccanismo di difesa nell'ordine di un gruppo costituito.

La funzione rappresentativa del pregiudizio nell'ambito del gruppo o comunità risulta pertanto nell'assumere un principio generale di consenso, sul merito dei rapporti e dei valori socialmente stabiliti quale mezzo di riconoscimento e di controllo dei comportamenti relativi, della loro integrabilità o deviazione nei confronti dell'aspettativa comune. Genericamente il pregiudizio si può considerare come la relazione uniforme che i membri di una comunità esprimono nell'atto di aderire ad essa, definendo insieme il suo nucleo culturale e i suoi limiti di confine con altre comunità.

Per voler sintetizzare, o meglio schematizzare un argomento di così scottante attualità, possiamo affermare che tutte le scienze antropologiche si interessano del pregiudizio, trattandolo da vari punti di vista.

Non voglio inoltrarmi in dissertazioni "pedanti", ma il pregiudizio ha lontane radici filosofiche. Voglio dare solo alcuni input, che ci possano far riflettere, input purtroppo frutto di semplici reminiscenze di vecchi studi da troppo tempo abbandonati e quindi, mi rendo conto, forse sì esemplificativi ma molto poco specialistici: per esempio il rapporto Socrate-Sofisti, l'*Ipse dixit* aristotelico e la nascita del pensiero ipotetico-deduttivo, Galileo e l'introduzione del pensiero scientifico, Kant e le categorie.

In sociologia la questione del pregiudizio viene connessa al problema delle minoranze etniche, religiose e razziali e delle relazioni che esse suscitano nella comunità. In questo senso possiamo ricordare l'aspetto dell'etnocentrismo, il rilievo delle differenze culturali fra popoli, gli antagonismi comunitari fra il gruppo dei "noi", cioè la maggioranza, e quello degli "altri", cioè la minoranza.

La psicologia studia il pregiudizio negli aspetti che interessano l'individuo e a questo proposito possiamo ricordare gli aspetti della personalità umana e le varie teorie comportamentaliste. Freud, uno degli psicologi più famosi, così come Jung, costruiscono le loro teorie prendendo essenzialmente in considerazione la mente umana ed il pregiudizio. In particolare è la teoria elaborata da Freud nella triplice costituzione della personalità dell'individuo data dalla lotta tra l'Es ed il Superlo, che accentua i contrasti tra le nostre pulsioni e gli schemi mentali comuni. Ciò che emerge è l'Io: un equilibrio tra il nostro inconscio e le regole di una determinata realtà sociale.

Il pregiudizio investe il dibattito pedagogico contemporaneo nella questione dell'educazione interculturale e l'inserimento e l'integrazione degli alunni portatori di handicap: già questo termine ha

avuto una sua evoluzione ed ora si parla di persone "diversamente abili". A questo proposito vorrei ancora dare un input sulla centralità e l'importanza della parola "integrazione" non solo nella scuola, ma nella nostra stessa società, che ci impone dei cliché di perfezione, degli stereotipi che ci vorrebbero imporre i mass-media e a cui i giovani sembrano essere non nella maggioranza suscettibili.

Nell'ambito dell'esercizio quotidiano della professione di Medici, ci troviamo di fronte a problematiche Sociali, Psichiatriche, Mediche e Chirurgiche che rendono necessaria la modulazione del nostro intervento a seconda dell'individuo che ci troviamo di fronte, al suo livello culturale, alla sua estrazione sociale, non ultimo all'affezione morbosa da cui è colpito. È evidente che se il medico si limitasse a trattare in maniera distaccata la "malattia" nel senso più freddo del termine, considerando il soggetto che ha di fronte come un "malato" e non come un "uomo malato", non avrebbe bisogno di modulare il suo intervento, limitandosi ad analizzare in maniera distaccata l'evento patologico di fronte al quale si trova, a pensare al suo rimedio, a proporlo al "malato" per poi subito liquidarlo e passare al successivo cliente. In definitiva non partecipando emotivamente all'affezione morbosa di fronte alla quale egli si trova, non metterebbe in atto giudizi ma soprattutto pregiudizi che potrebbero comportare una non corretta analisi ed una libera interpretazione del quadro proposto. Potrebbe anche essere questo il *modus operandi* del medico, tenendo un atteggiamento distaccato dal problema uomo, riducendo al minimo il rapporto interumano ed erogando in maniera pragmatica quello che il paziente gli chiede, cioè il rimedio per la risoluzione del suo problema.

In realtà tutto questo non è possibile perché anche il medico, essendo un uomo, non è scevro da giudizi e/o, speriamo di no, da pregiudizi, ma soprattutto è lo stesso Uomo-paziente che richiede una partecipazione del medico alla sua malattia, non trascurando l'aspetto umano della sofferenza, privilegiando quindi prima il rapporto interumano per poi pretendere professionalità e competenze. Come può e quindi come il medico deve agire di fronte ad un "uomo" che richiede per qualsiasi ragione il suo intervento e la sua opera? Ricordandosi come recita il Codice di Deontologia Medica, che al Capo I dal titolo Doveri del Medico, al suo articolo 3 così sentenzia:

Dovere del Medico è la tutela della vita, della salute fisica e psichica dell'Uomo e il sollievo della sofferenza nel rispetto della libertà e della dignità della persona umana, senza discriminazione di età, di sesso, di razza, di religione, di nazionalità, di condizione sociale, di ideologia, in tempo di pace come in tempo di guerra, quali che siano le condi-

zioni istituzionali o sociali nelle quali opera.

La salute è intesa nell'accezione più ampia del termine, come condizione cioè di benessere fisico e psichico della persona.

Questo articolo racchiude in sé tutto il comportamento professionale di un medico, qualsiasi sia il territorio di esercizio della sua professione, quale che sia la sua branca specialistica di competenza, non distinguendo il medico come Ospedaliero o di Famiglia, convenzionato con il SSN o libero professionista: egli deve badare alla salute dell'Uomo malato indipendentemente da chi egli sia.

Il problema del rapporto del paziente con il medico, ma anche con l'infermiere, lo psicologo, lo psichiatra, l'operatore sanitario in genere, sta tornando di grande attualità. Il rapporto con una persona sofferente comporta delle reazioni emotive, quali ansia, senso d'impotenza, rinuncia, irritazione, e tante altre, in coloro che prestano aiuto, che siano familiari, medici, infermieri od altri operatori sanitari coinvolti nell'assistenza. Tali sentimenti, specie se vengono negati, possono interferire pesantemente sulle prestazioni terapeutiche e quindi sul decorso della malattia. Alcuni pazienti a causa di situazioni esistenziali insoddisfacenti, polarizzano la loro ansia sul corpo giungendo a presentare disturbi di vario genere, il così detto disturbo funzionale, che tendono con grande facilità a cronicizzare. In questo caso la medicina più efficace per il paziente da parte del medico può essere quella di dare prova di empatia, di mostrare capacità di ascolto, di comprendere il discorso al di là della semplice comunicazione manifesta del soggetto il quale, per parte sua, in alcuni casi, non è in grado di esprimere il proprio malessere se non attraverso il disturbo fisico. Il riconoscimento dei disturbi del malato, la conoscenza della sua storia personale, delle sue relazioni, di fallimenti e speranze, dei comportamenti ed emozioni, può condurre ad una modificazione sostanziale del decorso del disturbo e rendere la relazione terapeutica più viva e dinamica.

Può quindi il medico non partecipare attivamente ed emotivamente alla comprensione ed alla eventuale terapia, sia psicologica che farmacologica, di una patologia di questo genere? Certo che no! Ed ecco che per poter realizzare tutto questo debbono essere messi in atto comportamenti di stretta collaborazione tra medico e paziente volti alla semplificazione estrema dell'atto medico per il primo (abbiamo detto in particolare la predisposizione all'ascolto) e ad un rapporto di fiducia del paziente che deve essere convinto di trovarsi di fronte ad una persona/operatore sanitario che desidera aiutarlo. Questo comporta dei problemi anche per il Medico, stress emotivo e fatica fisica, impegno mentale e tempi tecnici adeguati che spesso difficilmente possono essere ritagliati nella routine di

tutti i giorni.

Ma quali sono i problemi che più frequentemente incontra il medico nella sua pratica quotidiana di gestione del rapporto medico-paziente?

In alcuni casi un senso di inadeguatezza professionale e quindi una sensazione di impotenza terapeutica di fronte a numerosi casi; il senso di solitudine in cui spesso opera il Medico di Medicina Generale in confronto soprattutto ai medici ospedalieri che operano spesso in equipe; il fatto di essere spesso il referente principale ed autorevole rispetto alle richieste spesso pressanti dei pazienti che richiedono a volte inutili e numerosi esami diagnostici ed interventi specialistici; la posizione del medico condizionata dal timore di incorrere in errori diagnostici non assecondando le richieste del paziente; il conflitto tra la tutela della salute del paziente e i limiti burocratico-amministrativi imposti dalle A.S.L.; il carico emotivo di difficile gestione che il medico avverte nei confronti di alcuni pazienti arroganti, esigenti, provocatori e lamentosi in cui affrontare il problema sul piano psicologico può significare inoltrarsi in un ambito molte volte incerto e poco conosciuto dove il paziente ha avuto modo di elaborare un percorso mentale che il medico in una breve visita non può cogliere; la difficoltà spesso di inviare il paziente dallo "psichiatra", visto come lo specialista della mente, a cui il paziente dà il consenso alla consulenza solo dopo che il paziente stesso diventa consapevole della componente psichiatrica del suo disturbo.

Orbene: ma allora, è il medico fonte del pregiudizio o è vittima egli stesso del pregiudizio del paziente?! E quali sono gli atteggiamenti che quotidianamente il medico deve affrontare nell'esercizio della sua professione nella gestione del rapporto medico-paziente di fronte al pregiudizio, e quali sono i pregiudizi che deve combattere per poter esercitare al meglio la sua professione e per non venire lui stesso coinvolto nella spirale del pregiudizio, e quali sono ancora i suoi meccanismi di difesa e di aiuto che lui stesso mette in atto e quali sono messi a disposizione del medico da parte del datore di lavoro-A.S.L. per aiutarlo nell'esercizio della sua professione? Non sarò in grado di dare risposte adeguate a tutte queste domande, soprattutto alle ultime: nel caso di bisogno anch'io mi rivolgerò ai colleghi psichiatri per la risoluzione degli eventuali miei problemi per la giusta interpretazione delle problematiche del rapporto medico-paziente, per ora analizziamo ciò che accade quotidianamente nei nostri ambulatori, con particolare riguardo al pregiudizio, che è l'argomento di oggi, analizzando alcuni aspetti di quello del paziente nei confronti del medico e nei confronti della malattia.

Ogni giorno ognuno di noi deve affrontare il problema della chiamata telefonica dei nostri pazien-

ti: è luogo comune, per esempio, esagerare sempre nell'esporre la gravità della malattia per la quale si viene chiamati a visita domiciliare: la febbre è sempre altissima, i dolori sono sempre insopportabili, la tosse poi, non se ne parla, come il mal di testa o la vertigine o il vomito: ma perché, ci chiediamo, devono sempre esagerare nella enfattizzazione della gravità della malattia, forse temono che se non mostrano un certo allarme, forse noi non effettueremo la visita domiciliare, senza rendersi conto che in realtà è proprio la continua esagerazione ed ingrandimento dei sintomi che non rende poi credibile l'allarme attivato e alla lunga anche lo stesso medico, in alcuni casi, è portato a sottovalutare l'urgenza delle successive chiamate: questo è un pregiudizio, perché è arcinoto che le visite domiciliari del Medico di Medicina Generale occupano quasi il 50% della attività quotidiana dello stesso, ed è stato dimostrato che proprio la sottovalutazione dell'urgenza della chiamata spesso è causa di errore medico, con le debite conseguenze legali. In un rapporto di fiducia non dovrebbero esistere falsità, il medico dovrebbe essere aiutato nel capire se quella visita va fatta subito o può essere posticipata nel giro delle visite domiciliari da effettuare nell'arco della giornata, dando il giusto peso ed anticipando quelle che realmente danno l'impressione della urgenza con il solo scopo di aiutare il nostro paziente. Da dove nasce questo pregiudizio: forse anche dal fatto che alcuni medici non effettuano visite domiciliari, ma allora dove sta l'errore del paziente: nella generalizzazione che tutti i medici non effettuano visite domiciliari, perpetrando il pregiudizio e complicando ancora di più la situazione; ma può anche nascere dalla paura che il medico, informato della non urgenza e non gravità della malattia, possa anche rifiutare la visita domiciliare, invitando il paziente ad un incontro in ambulatorio: in questo caso c'è malafede, ed il danno, alla lunga, è proprio nella incrinazione del rapporto medico-paziente.

Un'altra domanda che alcuni pazienti fanno, è questa: "Ma dottore, le è mai capitato un caso come il mio?!" Il dubbio cioè che il medico non sia adeguato alla risoluzione del suo problema e gli chiede se ha incontrato in altre occasioni un quadro clinico analogo al suo. Questa domanda più frequentemente viene rivolta al medico giovane, in genere medico di famiglia, individuato in questo caso come il medico della mutua, mai allo specialista soprattutto se privato. In questo caso il medico giovane può essere visto non capace di risolvere il problema perché mancante delle idonee basi culturali, o perché mancante di esperienza, o perché è il medico di base: lo specialista, soprattutto se privato e scelto dal paziente non può sbagliare: "l'ho scelto io", dice il paziente, "non può sbagliare, soprattutto è capace".

Altro pregiudizio del paziente nei confronti del medico, ritenuto molte volte svogliato nell'affrontare seriamente il problema della sua malattia, è la richiesta di esami strumentali ed ematochimici, a volte non adeguati: alcuni pazienti entrano in ambulatorio chiedendo, per esempio, una TAC alla colonna vertebrale perché affetti da un dolore alla schiena: perché deve essere il paziente che chiede al medico la prescrizione di un esame? È interesse del medico, culturale ma anche di prestigio, conoscere l'esatta patologia da cui è affetto quel determinato soggetto e risolvere il suo problema, e non sempre è indispensabile effettuare indagini d'avanguardia per fare una diagnosi precisa, ma soprattutto si tratta di una forma di rispetto nei confronti del medico, della sua persona ma anche professionale, perché poi oltre che diffidente sarà anche stizzito della pretesa del paziente.

Ma non solo: per ogni malattia da cui è afflitto un paziente, soprattutto se un pò ansioso, il primo rimedio è la effettuazione di un esame del sangue, meglio se completo: "Ce li metta tutti, mi raccomando" è la frase che tutti i pazienti che richiedono la effettuazione di esami ematochimici fanno, non sapendo che non tutte le malattie possono essere diagnosticate con la effettuazione di un esame di laboratorio, ma il semplice fatto di aver fatto il prelievo è già motivo di tranquillità e probabilmente è già mezza terapia!

E la puntura?! La puntura è sinonimo di cura efficace, mentre le compresse si funzionano, ma la puntura è sicuramente migliore. Anche questo è un pregiudizio, duro a cadere ed a combattere, retaggio culturale di un vissuto di malattie dure da debellare prima dell'uso semplificato e routinario della terapia iniettiva, oggi sicuramente superate da farmaci di pari efficacia anche se somministrati per via orale, ma la prima richiesta delle persone di una certa età, ma anche di mamme che nella loro infanzia sono state trattate con farmaci per via iniettiva, è sempre l'iniezione, e questo ogni qual volta intravedono una malattia che sembra un pò più grave del solito; non solo, ma il medico che la prescrive è bravo, con quello che non la prescrive inizia una sfida quasi a voler dire: "Vediamo chi aveva ragione!!": la cosa grave è che vittima innocente di questa sfida è il figlio, ammalato, che sicuramente non gradisce la terapia iniettiva e forse neanche capisce perché la mamma sta discutendo con il medico sul perché si stia quasi contrattando la terapia da effettuare sulla sua pelle.

Ma non esiste solo il pregiudizio a sfavore del medico, esiste anche il contrario: soprattutto in certe realtà, per esempio, è duro accettare che di notte o nei giorni di festa la continuità assistenziale debba essere effettuata dai medici della guardia medica, i quali non sempre sono chiamati, preferendo aspettare il rientro del proprio medico di

fiducia: è solo la fiducia, o è la non gravità della malattia che di base fa rimandare al giorno dopo la visita di un medico? Il dubbio resta! Certamente però, mentre l'indomani il paziente racconta ciò che è successo, l'esordio è sempre lo stesso: "Dottore ieri per poco non sono morto, peccato che lei non era in servizio, altrimenti l'avrei chiamata!"

E l'elenco potrebbe continuare, ma credo che tutto questo sia abbastanza esplicativo e indichi tutte le difficoltà nell'esercizio quotidiano della nostra professione nell'interpretazione prima dello stato d'animo del nostro paziente, e poi per cercare di capire la malattia da cui è affetto.

Lo stato d'animo deve essere interpretato anche riguardo all'idea che il paziente si è fatto della sua malattia o di ciò che crede di avere. La paura del nostro interlocutore è sempre quella di avere una malattia grave: "Sa dottore non si sa mai, al giorno d'oggi, bisogna pensarle tutte!" È questa la frase più ricorrente: il paziente crede di avere una malattia grave, si allarma, e magari quei sintomi che erano presenti da parecchio tempo, a cui prima non era stata data importanza, diventano adesso un macigno che fa scattare il meccanismo del "tutto e subito", tale per cui iniziano, da parte di tutti i familiari, quei processi fatti di consigli, di consultazione di specialisti, di esami fatti senza una logica, di visite inutili che comportano, infine, un inutile spreco di tempo e di denaro.

Ma il rapporto più strano e controverso si ha soprattutto nei confronti della malattia psichiatrica, sia da parte del paziente che soprattutto da parte dei familiari. In particolare possiamo parlare, principalmente, di quattro pregiudizi più diffusi sulla sofferenza psichica, spesso aggravati dal silenzio e dalla vergogna, per primo la pericolosità e la incomprensibilità, poi la organicità, quindi la incurabilità ed infine la superiorità delle cure private rispetto a quelle proposte dalla struttura pubblica.

"Tutti i matti sono aggressivi e violenti" Si ha paura cioè di entrare in rapporto con una persona con un disturbo mentale. "Facciamo finta di non vederlo, può avere un raptus" Si rinuncia cioè alla comprensione dei pensieri e delle emozioni della persona considerata malata.

È veramente difficile dipanare il groviglio di paure genuine e di timore, che alimenta il pregiudizio della pericolosità nei confronti di chi è affetto da disturbi mentali. Non c'è dubbio che sussistono casi di alterazione mentale che portano inevitabilmente ad atteggiamenti aggressivi e alla violenza. Non va dimenticato però quante volte coloro che sono soggetti a stati di alterazione psichica sono stati sottoposti all'inganno e alla violenza. L'aggressività, in tutti questi casi, è la reazione a stati di paura, di sofferenza, di tensioni insopportabili anche per i familiari: proprio per questo può

essere opportunamente prevenuta e gestita quando il soggetto sofferente è seguito dall'equipe curante.

I dati statistici smentiscono e ribaltano il luogo comune del "matto violento": aggressioni, lesioni, omicidi sono presenti in egual misura nella cosiddetta popolazione normale e in quella dei pazienti psichiatrici. Qui, tuttavia, non stiamo considerando tanto la pericolosità obiettiva (che in alcuni casi esiste), quanto il pregiudizio che alimenta la paura di fronte a colui che è manifestamente affetto da disturbi mentali. È un pregiudizio costruito sul timore di non poter fronteggiare situazioni impreviste, che appaiono minacciose e incomprensibili. Infatti chi ha una sofferenza mentale ci può apparire più minaccioso anche perché non riusciamo a capire ciò che vuol comunicare. Abbiamo l'impressione che dica e faccia cose senza senso, che parli una lingua incomprensibile; per risolvere la paura o il fastidio che questo può procurare, rinunciando a tentare di comprendere i pensieri e le emozioni di quella persona, che ci sembra totalmente diversa da noi. I pensieri e le emozioni di chi soffre, indubbiamente strani e sconcertanti se visti dall'esterno, hanno al contrario sempre un significato preciso, anche se molto difficile da capire.

Solo se combattiamo la comprensibile tentazione di rinunciare a capire gli strani messaggi della sofferenza potremo superare il pregiudizio della pericolosità.

Il secondo pregiudizio è la organicità

"La vera cura è con le medicine, le radiografie, con il ricovero ti curano veramente"

Viene cioè ridotta la complessità del problema psichiatrico all'intervento di natura medica, prevalentemente basato sul ricovero.

"La psicoterapia: sono tutte chiacchiere"

Viene erroneamente escluso il trattamento psicoterapeutico per i pazienti gravi

"La psicoterapia: solo per chi ha lievi problemi, non per i veri matti"

Il pregiudizio dell'organicità nasce dall'idea che lo stato di malattia può dipendere unicamente da una lesione o dalla alterazione del cervello. Secondo questa idea, se si verifica uno stato di disordine o di sofferenza mentale, allora le cellule nervose devono risultare guaste, non più funzionanti a dovere. Rafforza questo pregiudizio il fatto che effettivamente esistono malattie del sistema nervoso, di cui il cervello è parte, di natura organica, come i tumori, le sclerosi, le demenze, le meningiti, ecc. Così come effettivamente esistono strumenti di diagnosi basati su "ispezioni degli organi", come l'ElettroEncefaloGrafia (EEG), le radiografie del cervello, la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC), la Risonanza Magnetica. Inoltre, a fianco delle malattie e delle diagnosi, esistono anche terapie organiche efficaci in grado di curare gravi disturbi: basti pensare ai progressi della neurochi-

rurgia e a quelli della farmacologia. L'errore del pregiudizio organico, quindi, è quello di estendere a tutti i disturbi mentali ciò che è vero solo per alcuni: mentre ormai si sa con certezza che molte delle alterazioni, anche gravi, dell'equilibrio mentale non sono riducibili a "guasti" di tipo esclusivamente organico. Per questo si distinguono oggi branche specialistiche diverse: la psicologia, che studia la mente e le sue funzioni; la neurologia, che si occupa delle alterazioni organiche del sistema nervoso centrale e periferico; la psichiatria, che si occupa dei disturbi mentali. Queste discipline sanno che i fattori che portano una persona a "star male con la mente" sono di natura complessa, non solo riducibili al cattivo funzionamento di un organo o delle cellule di un tessuto.

Superare il pregiudizio organico significa aver capito che la vita psichica, oltre che il riflesso del funzionamento di organi e tessuti del corpo, è lo specchio della storia di un individuo, di come ha vissuto, delle delusioni, delle gratificazioni, delle esperienze che hanno segnato, in modo significativo, negativamente o positivamente, la sua esistenza.

Il terzo pregiudizio è l'incurabilità

"C'è poco da fare, non possono guarire"

È una forma di inutile commiserazione e disimpegno che troviamo perfino in alcuni operatori. " ... Mi danno fastidio, quando li incontro per strada: ma perché li lasciano girare?"

Il desiderio neanche troppo nascosto è di emarginazione e internamento.

"Quando uno è matto non c'è niente da fare, è incurabile!"

Così si sintetizza, attraverso un'espressione netta e chiara, il pregiudizio che fa della sofferenza mentale un luogo di non ritorno, un processo irreversibile, un giudizio di condanna senza appello e di irrecuperabilità definitiva. Se quello organico è il pregiudizio più diffuso, quello dell'incurabilità è in assoluto il più dannoso. Esso toglie a chi lo manifesta, come a chi lo subisce, la speranza, e con essa l'iniziativa e la tenacia necessarie ad ogni cammino di recupero. Rafforza questo pregiudizio il fatto che chi, parente o conoscente, si trova a contatto con colui che "sta male con la mente", avverte un senso di impotenza: non trova il modo di aiutarlo concretamente, non vede miglioramenti, assiste a periodiche ricadute. Inoltre, il senso comune e la memoria collettiva mantengono ancora l'immagine tradizionale del sofferente internato nel manicomio: un'istituzione che non solo non è curativa, ma - dietro l'apparenza di assistenza globale e protettiva - reprime e occulta i disturbi, distrugge la vita psichica e fa regredire il ricoverato.

Il manicomio rende cronica la sofferenza temporanea, è il vero luogo di non ritorno, rende chi vi entra "segnato per la vita" e sancisce, agli occhi

propri e a quelli altrui, l'attributo di incurabile. Viceversa, nessuna base scientifica giustifica l'idea che gli stati di alterazione mentale siano in quanto tali irreversibili.

Ecco perché una legge non più recente anche se ancora innovativa sancisce in Italia la chiusura definitiva di tutti i manicomi.

Il quarto pregiudizio è la superiorità delle cure private rispetto alle cure fornite dal servizio pubblico. "Il privato è sempre meglio del pubblico"

"Nei servizi pubblici non ti danno retta e ti rovinano" Il ricorso esclusivo a cure private, in questo settore, è quasi sempre insufficiente o parziale "Nei servizi pubblici vanno i matti, non c'è riservatezza"

Questo pregiudizio è alimentato dalla diffidenza che generalmente investe, nel nostro paese, ogni tipo di servizio pubblico, quello sanitario in particolare. Si aggiunga il fatto che lo stato di sofferenza mentale induce, sia in chi ne è affetto consapevolmente, sia in chi gli si trova vicino, un senso di censura e di vergogna. A differenza di altri tipi di patologie, la malattia mentale non è accettata e pertanto viene spesso occultata.

La struttura pubblica è soggetta ad un ulteriore pregiudizio: è considerata anonima, si fatica ad immaginare un rapporto e un coinvolgimento personale con gli operatori, si pensa di non poter avere opportune attenzioni per la propria persona e riservatezza per i problemi di cui si è più gelosi. È chiaro che questo modo di interpretare e vivere la malattia psichica, unito alla diffidenza per il servizio sanitario pubblico, non può non sfociare in una sorta di culto per la dimensione privata. Tuttavia, questo pregiudizio, per quanto giustificato da ragioni oggettivamente e soggettivamente comprensibili, si rivela oramai falso. È falso perché si basa su una concezione del disturbo mentale semplicistica e scientificamente inesatta: quella per cui il soggetto sofferente è un individuo da sottoporre a una cura che riguarda unicamente lui (il suo organismo) e il suo medico curante: proprio come avviene per la cura di una gamba rotta, o un'operazione alle tonsille. Non è così: il paziente è anche l'espressione più evidente di una sofferenza familiare o sociale. Per comprendere e fronteggiare tale situazione occorre il lavoro coordinato e prolungato di molte persone: psichiatra, psicologo, assistente sociale, infermiere, servizi pubblici del territorio (scuola, tribunale, enti socio-assistenziali pubblici e privati, ecc.) in collaborazione costante con i familiari del paziente ed il suo Medico di Famiglia.

L'assistenza pubblica è in grado, seppure con difficoltà, di muovere tutto questo; l'assistenza privata anche per motivi economici non può farlo. Come avviene in altri campi della medicina (la grande chirurgia, le malattie infettive, ecc.) anche per la psichiatria vale il principio che le strutture

pubbliche, seppure carenti di alcuni confort tipici del servizio privato, sono quelle in cui si possono avere le prestazioni di maggiore affidamento; in esse operano e fanno scuola i professionisti di maggior prestigio, in esse si svolge l'aggiornamento e la ricerca scientifica. Da questi elementi risulta abbastanza plausibile che anche la ricerca di un buon rapporto personale con il medico curante va vista sotto una luce totalmente diversa. Lo psichiatra e lo psicologo della struttura pubblica concorrono ad individuare ed attenuare i fattori dei disturbi psichici del paziente, con una azione che si spinge ben oltre le quattro pareti di una casa di cura e al di là degli effetti di uno psicofarmaco. Essi sono disposti - con il progetto terapeutico personalizzato - ad assistere e proteggere, con strumenti giuridici e amministrativi oltre che psichici, il soggetto sofferente e il suo gruppo familiare nella propria esistenza quotidiana. Sebbene la situazione attuale dell'assistenza evidenzia gravi carenze sul piano strutturale e operativo, il servizio psichiatrico pubblico dimostra comunque di poter offrire interventi più qualificati ed efficaci del servizio privato, specie per i casi gravi che richiedono l'intervento di molti operatori con capacità diverse e per lungo tempo, meglio se a queste figure si affianca anche la figura del Medico di famiglia.

Nell'anno europeo del disabile mi sembra opportuno un accenno alle problematiche della disabilità in senso generale, senza avere la pretesa di enunciare niente di nuovo dopo tutto quanto gli amministratori locali e nazionali hanno realizzato sull'argomento. La storia ci insegna che, per lungo periodo, le azioni intraprese a favore degli handicappati sono state principalmente ispirate, sia da un sentimento di carità che dalla preoccupazione di garantire un reddito, di risarcire talune categorie o di assicurare loro il diritto a cure particolari. L'opinione generale era che queste non potessero svolgere alcuna attività e tali azioni conducevano spesso all'isolamento ed alla emarginazione in istituti di cura, tagliati fuori dall'ambiente sociale dove raramente trovavano le possibilità di evoluzione e la possibilità di godere degli stessi diritti e delle scelte che in generale sono riconosciute a tutte le altre persone. In seguito si è affermato il principio che tutti gli esseri umani hanno gli stessi diritti fondamentali e quindi si è progressivamente ammesso che le politiche sociali ed economiche dovessero permettere a tutti i cittadini una piena realizzazione. In questi ultimi decenni progressi reali sono stati realizzati per cancellare i pregiudizi e le barriere: il progresso scientifico ha permesso di meglio individuare talune malattie, di perfezionare i trattamenti, di compensare, grazie alle nuove tecnologie, le conseguenze delle deficienze ed incapacità. Le leggi e le politiche governative, comprese le forme di finanziamento pubblico, hanno decisamente migliorato la situazione delle

persone handicappate. Ma l'integrazione degli handicappati non spetta soltanto allo Stato, ma alla società nel suo insieme, a tutti i suoi membri, i suoi rappresentanti e le sue istituzioni. La considerazione verso le persone handicappate deve venire non soltanto dalla famiglia, dagli amici e dai vicini, ma anche dall'insieme dei membri della società che devono vigilare su qualsiasi forma di intolleranza o pregiudizio ed essere consapevoli di avere anche il dovere di permettere ai portatori di handicap di partecipare alla vita "quanto più normalmente possibile". Non solo ma le prestazioni sociali e le altre forme di assistenza non possono sostituire, ma soltanto facilitare e migliorare l'integrazione nella società di persone che sono o possono divenire handicappate. Quando, grazie all'impegno dei singoli individui e della società l'integrazione si realizza direttamente, si viene anche a ridurre il volume dell'assistenza necessaria.

Concludendo, nella speranza di avere un pò più chiaro il concetto del pregiudizio in senso generale, quello del paziente verso il medico e verso la malattia, e quindi anche tutte le difficoltà del medico nell'affrontare una tale complessa e intricata questione, vorrei citare una frase di Volney, uno studioso della fine del '700, che affrontò il problema del pregiudizio dal punto di vista antropologico ed etnologico, il quale nell'intento di affrontare lo studio dell'uomo in tutta la sua complessità, dal punto di vista sociale, culturale, antropologico e filosofico, disse che la difficoltà nell'affrontare tali problematiche sta nel fatto che "non soltanto bisogna vincere i pregiudizi che s'incontrano; bisogna vincere anche quelli che si portano con sé: il cuore è parziale, l'abitudine possente, i fatti insidiosi, e l'illusione facile".

In questo senso torna alla mia mente anche un concetto espresso dal filosofo Heidegger, che parla nell'esposizione delle sue teorie di "epochè", una parola che deriva dal greco e significa "sospensione di giudizio". Anche noi quotidianamente dovremmo attuare una sospensione di giudizio, della nostra "forma mentis", a volte così rigida e stereotipata, ed osservare, cercare di pensare dal punto di vista altrui. Un recente articolo del Corriere della Sera, contrappone al pregiudizio la tolleranza, ma non una tolleranza passiva, bensì una tolleranza attiva che inserisce, integra e non discrimina. È questo il senso che permea la frase che accompagna l'anno del disabile 2003: il disabile, ovvero diversamente abile, che percepisce un atteggiamento ostile attorno a lui, non si sente accettato, si sente un peso per la società.

Con queste mie poche riflessioni vorrei che si capisse l'inopportunità del pregiudizio e quindi l'importanza di una "mente libera" in noi, protagonisti della storia moderna e soprattutto nelle nuove generazioni, che dovranno tentare di costruire un mondo libero da stereotipi e da schemi mentali fissi.

IL RUOLO DELLA MEDICINA GENERALE E LA RETE ASSISTENZIALE DELLA DEMENZA:

L'ESPERIENZA DEL DISTRETTO DELLA VALDICHIANA ARETINA

*Già Direttore del Distretto della valdichiana e attuale Coordinatore del progetto Alzheimer in Valdichiana
**Medico di Medicina Generale, socio della Cooperativa Etruria Medica

Negli ultimi cinque anni un'assidua ed intelligente opera di integrazione tra amministratori locali, rappresentanti delle istituzioni cittadine del volontariato e del terzo settore, dirigenti ed operatori dei servizi territoriali dell'Azienda USL e medici di medicina generale, caratterizza la pianificazione e la programmazione socio-sanitaria di alcuni settori nei Comuni della valdichiana aretina. In particolare l'approccio multidisciplinare ai problemi della salute degli anziani ha favorito metodologie proprie della promozione della salute nei confronti della Comunità, precorrendo nel progetto di seguito descritto alcune modalità organizzative proprie di ciò che la Regione Toscana indica come piani integrati di salute²: strumenti di programmazione atti a garantire l'intersectorialità degli interventi sulla salute garantendo l'integrazione tra i livelli istituzionali ed amministrativi della zona con le reti dei servizi sanitari presenti in quel territorio.

In questo contesto la medicina generale della valdichiana ha svolto negli ultimi anni un ruolo chiave avocando sempre più autorevolmente a sé il governo clinico del territorio ed entrando a pieno titolo anche in fase di programmazione.

Una cooperativa di medici nata in valdichiana ha ampliato le potenzialità conoscitive dei bisogni sanitari del territorio, incrementando il potere contrattuale nell'ambito dei complessi sistemi istituzionali che presiedono allo sviluppo dei progetti sanitari (Azienda Usl, Conferenza dei Sindaci, Distretto). I medici della cooperativa, condividendo in un adeguato setting di qualità le linee di intervento di programmazione e le linee di intervento clinico-assistenziale (condivisione di linee guida), collaborano al lavoro di ricerca del territorio e alla definizione di percorsi assistenziali, facilitati, in tali esercizi, dal confronto dialettico all'interno della cooperativa che appare come un'organizzazione agile sul versante della comunicazione interna, rappresentativa sul piano delle osservazioni epidemiologiche ed autorevole nel dialogare frontalmente con le istituzioni suddette. Pochi anni prima gli stessi medici della cooperativa avevano avviato un'indagine di prevalenza dei casi di demenza in valdichiana le cui osservazioni hanno confermato un andamento sovrapponibile a quello

rilevato nella maggior parte degli studi epidemiologici effettuati in aree del Centro Nord del Paese con analoghe caratteristiche demografiche. Le osservazioni avevano rilevato stime di casi di demenza tra gli ultrasessantacinquenni comprese tra 4-5% nei maschi e 6-7% nelle femmine. La percentuale dei casi aumentava con l'età raggiungendo, anche in questa zona, valori intorno al 40% sopra gli 85 anni. Dalle percentuali sopra riportate, considerando che la popolazione residente con età uguale o maggiore a 65 anni è composta da 11.304 soggetti (23% della popolazione totale) si possono stimare in circa 500 i casi prevalenti nei maschi e in 750 nelle femmine. Gli studi di incidenza indicano che sopra i 70 anni i nuovi casi attesi di demenza, in aree demograficamente analoghe alla valdichiana, sono compresi tra 1% (tra 70-79 anni) e 3% (tra 80-84 anni).

Se queste percentuali vengono proiettate sulla popolazione ultrasessantenne della valdichiana si prevedono, in questa zona, 80-90 nuovi casi di demenza all'anno. Questi dati indicano la portata del fenomeno e la conseguente percezione del rischio nell'intera comunità.

In passato le risposte del medico, all'interno di famiglie ben strutturate ove erano spesso rappresentati i membri di almeno tre generazioni, erano gestite autonomamente e la diagnosi di demenza veniva posta frequentemente in fase tardiva, al manifestarsi dei disturbi comportamentali. Tale rapporto, prima delle trasformazioni sociali e delle più recenti attenzioni scientifiche sull'argomento, era fortemente incentrato sull'umanizzazione, mentre dell'assistenza si faceva carico esclusivamente la famiglia, all'interno della quale venivano tamponati e diluiti i progressivi disturbi cognitivi e comportamentali. Attualmente il medico di base rappresenta l'interlocutore privilegiato tra il paziente e/o la famiglia da un lato e gli altri servizi socio-assistenziali distrettuali. Egli è chiamato a svolgere nei confronti delle demenze anche un ruolo di sintesi clinica sia nell'insostituibile azione di monitoraggio sui farmaci sempre più utilizzati alla comparsa dei primi segni di deficit cognitivo, sia nell'integrazione con gli altri centri specialistici di diagnosi per sorvegliare il paziente al fine di intervenire precocemente nelle complicanze interistiche.

In questa nuova visione adeguata alle esigenze bioetiche più recenti, proprie del consenso informato, il medico di famiglia si trova dunque al centro di un sistema multidisciplinare e polispecialisti-

co nel quale è chiamato a svolgere l'efficace funzione di ascolto ma anche di sintesi di "interlocutore clinico di scelta". Tali funzioni presuppongono, in questa figura di sintesi, elevate capacità di comunicazione e competenza scientifica.

Dalla centralità di questo ruolo è nata l'idea di creare insieme ai medici della cooperativa una scheda informativa sui casi di demenza, nella quale sono rispettati i vincoli della privacy, tenuta ed aggiornata nel Distretto ed attivata al momento della diagnosi. La scheda informativa che può essere considerato uno strumento epidemiologico è distinta dalla cartella di assistenza che è invece tenuta a domicilio o nelle strutture residenziali protette. Ad ogni nuova diagnosi di demenza viene convocata l'unità di valutazione geriatrica per l'eventuale "presa in carico" e viene formulato un "piano assistenziale individuale".

I casi già noti e già in carico vengono verificati con la stessa procedura a periodicità prefissate. Durante le emergenze cliniche o socio-assistenziali intervengono dei contatti tra i membri dell'equipe per la soluzione immediata del problema. Ogni caso in carico, infatti, viene seguito da una specifica équipe di base che, oltre al care giver (familiare o badante) e al medico di medicina generale, comprenda almeno un assistente sociale ed un infermiere del Distretto. Nei presidi del Distretto sono garantite inoltre delle attività ambulatoriali specialistiche, (Centro Territoriale Specialistico per le Demenze), nelle quali specialisti neurologi e psicologi integrano le competenze professionali privilegiando la precocità della diagnosi di demenza, mentre la presenza di psichiatri e geriatri garantisce un approccio multidisciplinare alla fase assistenziale e al trattamento farmacologico.

Il medico di famiglia che visita un paziente con disturbi correlati a deterioramento mentale o a franchi segni di deficit della sfera cognitivo-comportamentale potrà avviare il paziente al Centro Territoriale Specialistico. Agli specialisti del Centro spetta la valutazione cognitiva attraverso i criteri diagnostici in uso (DSM IV-ICDX-NINEDS ADRDA : Cronos) e la trasmissione, in caso di positività, al responsabile dell'unità distrettuale che registra la scheda ed attiva l'UVG.

È interessante notare che questa fase, attraverso la rilevazione del semplice andamento del valore dei test al momento della segnalazione e dunque del reclutamento dei casi, potrà evidenziare se l'accesso ai servizi diagnostici è tempestivo, indicando, in caso affermativo, che non solo la rete assistenziale è efficiente in fase di rilevazione precoce dei segni, ma che vi è stata, a monte, un'efficace sensibilizzazione della stessa popolazione nei confronti della potenzialità dei servizi.

Durante la fase assistenziale il medico di medicina generale garantirà :

- Il monitoraggio dei trattamenti farmacologici,

tra cui vanno assumendo sempre più importanza i farmaci anticolinesterasici, valutando la possibile insorgenza di effetti collaterali;

- Il monitoraggio delle altre patologie internistiche intercorrenti: sorvegliando che il paziente assuma puntualmente i farmaci; attivando il servizio infermieristico distrettuale nel caso di particolari complicanze (disturbi dell'alvo, piaghe da decubito, monitoraggio valori glicemici o pressori, peso, monitoraggio della coagulazione ecc.); cercando di prevenire o ridurre, con tutti gli strumenti a disposizione, l'eccesso di disabilità.

Entrambe le suddette funzioni vengono effettuate attraverso una necessaria integrazione tra medico di medicina generale con l'equipe degli operatori distrettuali, ma anche mediante un costante confronto con gli specialisti del Centro Territoriale per i problemi più specifici della sindrome demenziale, e con gli specialisti ospedalieri nel caso di concomitanti patologie internistiche.

Nel progetto "demenze" della Valdichiana la medicina generale è, dunque, investita di un duplice ruolo: il primo svolto attraverso i compiti tradizionali, nella sua veste di interlocutore privilegiato nell'ascolto e nella comunicazione col paziente e con la famiglia, orientandoli verso i servizi e sostenendoli nelle criticità; un altro, squisitamente scientifico, caratterizzato sia dalla capacità di sapere valutare l'efficacia del trattamento o di riconoscere gli effetti indesiderati dei farmaci, (causa frequente di sospensione o sostituzione della terapia); sia dal riconoscimento precoce di patologie intercorrenti.

Nei ruoli indicati il medico di medicina generale si riappropria del governo clinico del territorio e ne implementa il significato attraverso: la partecipazione attiva ai programmi e alle strategie comunitarie sulla salute; la condivisione ed integrazione operativa con le altre determinanti dell'assistenza (Paziente-Famiglia, Distretto, Ospedale); le modalità di comunicazione interna alla Cooperativa che stimolano alla partecipazione dei processi e all'aggiornamento scientifico e favoriscono l'integrazione, aumentando infine, la consapevolezza del ruolo centrale nell'assistenza.

Questa favorevole condizione, catalizzata sia da un'intensa sensibilità percepita negli amministratori locali nella fase di programmazione, sia dall'entusiasmo condiviso degli specialisti e dagli altri operatori del Distretto, era presente all'inizio della sperimentazione del progetto Alzheimer e ci ha fin qui permesso di rendere estremamente semplice un percorso altrimenti arduo e complesso nel disegno.

Si ringraziano: la Conferenza dei Sindaci della Valdichiana, il Presidente delegato: Ass. Luca Bianchi, i Medici di medicina generale della Cooperativa Etruria Medica e i professionisti di seguito elencati che, oltre agli Autori del pre-

sente articolo, hanno reso possibile, in questa prima fase del progetto, la definizione del percorso assistenziale descritto:

- Dr. Francesco Redi Neurologo: U.O: Neurologia e Neurofisiopatologia USL 8 Arezzo
- Dr. Aldo D'Arco Psichiatra; Resp. U.F. Salute Mentale - Zona Distretto Valdichiana
- Dr.ssa Daniela Garzi: Psicologo: U.F. Salute Mentale - Zona Distretto Valdichiana
- Dr. Paolo Corsi: Geriatra USL 8
- Dr.ssa Tiziana Ingegneri: Geriatra convenzionata USL 8
- Dr. Manlio Matera: Vicepresidente nazionale AIMA
- Paolo Caporali: Caposala Zona Distretto Valdichiana
- Vinerbi Antonio: Infermiere Professionale convenzionato Comune di Cortona
- Dr.ssa Enrica Giacobbi: Coordinatrice locale A-USL 8
- Graziella Bartolozzi: Assistente sociale Distretto Zona Valdichiana
- Alessio Genovese: Assistente Sociale Convenzionato Comune di Cortona
- Piero Brocchi: Supporto Amministrativo Zona\Distretto
- Giuseppina Stelitano: Segretaria Assessorato Servizi Sociali - Comune di Cortona

RENE, FARMACI E ANZIANO

U.O. Medicina Interna, Ospedale di Bibbiena

MODIFICAZIONI ANATOMICHE E FUNZIONALI

UNA VARIETÀ DI ALTERAZIONI ANATOMICHE E FUNZIONALI CORRELATE ALL'ETÀ SONO STATE DESCRITTE NEL SOGGETTO.

Il **rene senile** si caratterizza per una serie di alterazioni morfologiche che vanno da una progressiva riduzione di peso, all'incremento della sclerosi glomerulare, all'alterazione della struttura tubulare e ad alterati pattern di flusso vascolare.

QUESTE **ALTERAZIONI ANATOMICHE SONO ASSOCIATE AD ALTERAZIONI FUNZIONALI**, CHE COMPRENDONO UNA RIDUZIONE DEL FLUSSO PLASMATICO RENALE E DELLA FILTRAZIONE GLOMERULARE.

Il volume del filtrato glomerulare ed il valore della creatinina clearance (che ne costituisce l'indice di misura più comunemente utilizzato) si riducono in maniera direttamente proporzionale all'età (circa **8 ml/min** per decade a partire dai 40 anni). È da ricordare che la creatininemia non subisce un aumento proporzionale: pertanto nel soggetto anziano **i valori di creatininemia non sono sicuramente indicativi della funzione renale, e valori apparentemente nel range di normalità o solo leggermente alterati possono celare una condizione di insufficienza renale anche grave.**

Sul piano funzionale, inoltre, è presente una ridotta capacità di concentrazione e di acidificazione delle urine, e una ridotta capacità di conservare acqua in condizioni di aumentate perdite idriche. Ciò comporta una condizione di maggiore difficoltà nel **mantenimento dell'equilibrio idro-elettrolitico**: la capacità di concentrare le urine diminuisce, e con essa la capacità di trattenere liquidi (con aumento del **rischio di disidratazione**).

È chiaro che la conoscenza delle principali modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche legate all'età e correlate all'invecchiamento è di estrema importanza per un uso razionale dei far-

maci nel paziente anziano.

Le modificazioni del "rene senile" rivestono una notevole importanza nel destino metabolico della maggior parte dei farmaci, riducendone la clearance per una compromissione dei meccanismi di eliminazione.

Ma il rene è anche esposto costantemente ad una serie di processi potenzialmente tossici, che vanno dai **FARMACI** ad una **VARIETÀ DI MALATTIE MEDICHE CRONICHE**.

In altre parole, alle modificazioni fisiologiche dell'età avanzata si possono aggiungere quelle legate all'invecchiamento patologico, secondarie alla azione di **farmaci** nefrotossici o alla presenza di **malattie**: nefropatia vascolare arterio-arteriolosclerotica, danni da ipertensione o diabete, pielonefrite cronica, disidratazione, scompenso

Le alterazioni renali ricordate, sia para-fisiologiche che da noxae patologiche sovrapposte, rappresentano dunque il fattore più importante nel determinare nell'anziano livelli plasmatici di farmaci diversi rispetto al giovane. IL DOSAGGIO DEI FARMACI ELIMINATI DAL RENE DEVE ESSERE QUINDI ATTENTAMENTE ADATTATO NEI PAZIENTI ANZIANI.

CONCLUSIONI

È indispensabile abituarsi a considerare la possibile riduzione, latente o manifesta, della funzione renale, quando si somministrano farmaci idrosolubili agli anziani.

Il problema è ancor più importante se si pensa che i vecchi

- da un lato sono i maggiori consumatori di farmaci (POLIPATOLOGIA > POLITERAPIA),
- dall'altro lato sono per vari motivi anche i

più predisposti a patologie iatrogene da **f a r m a c i** (FACILITÀ DI **R O T T U R A** DELL'EQUILIBRIO OMEOSTATICO, ridotta capacità di adattamento che si rende **e v i d e n t e**

MODIFICAZIONI CORRELATE ALL'ETÀ, CON CONSEGUENZE SULLA FARMACOCINETICA

Riduzione svuotamento gastrico, flusso splancnico e motilità GI
Riduzione massa magra e relativo aumento massa adiposa
Riduzione acqua corporea totale
Riduzione albumina plasmatica
Riduzione massa epatica ed attività enzimatica microsomiale
Riduzione filtrazione glomerulare e funzionalità tubulare

anche di fronte ad insulti di minor entità).

Di fatto, nel 40% circa degli ultraottantenni si presenterebbero effetti indesiderati da farmaci, ed una parte significativa dei disturbi dell'anziano è correlata a reazioni avverse di farmaci assunti.

Volendo concludere con dei **consigli generali**:
Ogni decisione sul tipo di farmaco, sullo schema posologico e sul monitoraggio successivo dovrebbe tener conto della funzione renale, da non valutare sulla base della sola creatininemia.

USARE IN GENERE DOSI INIZIALI DI FARMACI PIÙ BASSE NEL PZ ANZIANO.

ADEGUARE VIA VIA LE DOSI ALLA RISPOSTA DEL PAZIENTE.

EVITARE DI PRESCRIVERE MOLTI FARMACI, e comunque avere sempre presente la possibilità di malattie farmacoindotte, e la possibilità di interazioni.

RIVEDERE REGOLARMENTE I FARMACI PRESENTI NEL PIANO DI TRATTAMENTO, CON GRANDE FLESSIBILITÀ, cercando di semplificare il regime terapeutico non appena possibile.



Lega italiana per la lotta contro i tumori

Sede provinciale di Parma

via Ospedali Bianchi - 43100 Parma - Via Gramsci, 14 - Tel. 0521/988896-993243



ASSOCIAZIONE E SEGRETO
PRESENTI DELLA BORSA
PREMIO LETTERARIO
SULLA NEOPLASIA

ANNO 2004
LEGA CONTRO I TUMORI
in collaborazione con
ASSOCIAZIONE MEDICI SCRITTORI ITALIANI

XXV° PREMIO LETTERARIO NAZIONALE PER MEDICI

La Lega contro i tumori, sez. di Parma, indice per il 2004 la XXV° edizione del Premio Letterario Nazionale di narrativa aperto a tutti i medici che dovrebbe svolgersi entro il mese di settembre. I racconti dovranno tassativamente contemplare, sia pure nell'ambito della più ampia libertà creativa ed interpretativa, la tematica inerente ad una situazione di carattere neoplastico, non dovranno esprimere tanto passaggi medico-tecnici quanto suscitare attraverso l'originalità, il contenuto dei pensieri, l'espressione letteraria e le immagini, stati d'animo per un coinvolgimento alla lotta contro i tumori.

Al 1° classificato verrà assegnato un premio di €. 1.500,00 al 2° di €. 1.000,00 e al 3° di €. 500,00. I premi dovranno essere ritirati personalmente, altrimenti l'importo sarà devoluto alle opere benefiche della L. L. T. Gli attestati potranno essere ritirati da persona delegata o spediti con spese a carico del destinatario.

I nomi dei componenti la Giuria verranno comunicati al momento della premiazione.

Gli elaborati non dovranno superare le otto facciate, spazio due e dovranno risultare inediti e mai premiati in altri concorsi, corredati dalle generalità dell'autore, indirizzo e numero di telefono. Gli scritti che non rispondessero integralmente ai suddetti requisiti saranno cestinati.

La quota di partecipazione è di €. 30,00 da versare con assegno o vaglia postale intestato a: Lega contro i tumori, sez. di Parma e dà diritto a partecipare personalmente e gratuitamente alla cena nella stessa serata.

Le opere concorrenti, in numero di 10 copie, dovranno essere inviate alla Lega contro i tumori, sez. di Parma - via Gramsci, 14 - 43100 Parma - entro e non oltre il 31 maggio 2004 (della data di spedizione farà fede il timbro postale).

Luogo e data della premiazione verranno comunicati successivamente a mezzo raccomandata a tutti i partecipanti, orientativamente l'incontro dovrebbe avvenire al Circolo di Lettura e Conversazione in Parma - Via M. Melloni n.4 il giorno 10 settembre, alle ore 17,30

Parma, 20 gennaio 2004.



FNOMCeO

19 MAR. 2004

Roma, _____

COMUNICAZIONE N. 36

**AGLI ORDINI PROVINCIALI DEI MEDICI
CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI**

**AI PRESIDENTI DELLE COMMISSIONI PER GLI
ISCRITTI ALL'ALBO DEGLI ODONTOIATRI**

LORO SEDI

Prot. N°: 2045-2046

Rif. Nota:

Resp. Proced.: - Dr. M. Raimondi

Resp. Istrut.: - Dr.ssa R. Prociro

OGGETTO:

Codice in materia di
protezione di dati personali –
D.Lgs 196/2003 – Misure di
sicurezza per dati personali
e sensibili.

Entro il 31 marzo di ogni anno il titolare del trattamento dei dati personali e sensibili deve redigere, anche attraverso il responsabile, se designato, un documento programmatico sulla sicurezza.

Nel documento devono essere indicate le misure minime adottate per assicurare un livello minimo di protezione.

Tale documento programmatico (come da facsimile allegato) non va inviato ad alcuna Autorità ma deve essere custodito dal medico od odontoiatra titolare del trattamento dei dati sensibili. Anche se il documento programmatico sulle misure di sicurezza non va inviato ad alcuna Autorità è tuttavia necessario che venga predisposto entro la suddetta data in quanto ne potrebbe essere richiesta l'esibizione ai sensi del Capo III (art. 157/160).

A tal fine è stato predisposto un modulo contenente le misure minime previste dall'allegato B) al D.Lgs 196/2003 con preghiera di farlo pervenire ai medici e odontoiatri con i mezzi ritenuti più idonei anche attraverso la pubblicazione sul bollettino.

L'eventuale mancata adozione delle misure minime di sicurezza, tra le quali il documento programmatico, comporta rilevanti sanzioni di cui all'art. 169 del D.Lgs 196/03, fermo restando la possibilità di regolarizzazione prevista al comma 2 del medesimo articolo.

Distinti saluti.

All.ti

FNOMCeO Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

IL DIRIGENTE

Mario Raimondi



NOTE

- Secondo un'ulteriore, recente comunicazione della stessa FNOMCeO, la data di scadenza dell'adempimento è stata prorogata al 30/06/2004 (n.d.r.).
- All'interno della rivista "Il Cesalpino n° 7" troverete i **documenti programmatici** relativi alla presente comunicazione.

NORME EDITORIALI

- Il Cesalpino pubblica i lavori inediti ed originali, di carattere medico scientifico. La rivista ha una periodicità quadrimestrale.

- I lavori devono essere indirizzati a : Redazione "Il Cesalpino" c/o Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo – Viale Giotto 134 52100 Arezzo – Tel 0575/22724 Fax 0575/300758 – E-mail chirurgi@omceor.it così pure le pubblicazioni da recensire, i volumi omaggio e in cambio, ecc.

- Le relazioni dovranno essere contenute in un dischetto scritte in programma Word con le seguenti specifiche: margine 0-13, interlinea singola, righe per pagina 50, tipo di carattere Times, dimensione carattere 11, con massimo di 5 pagine comprese tabelle e fotografie (risoluzione foto 300 dpi). Se possibile, dovrà essere inviata una stampa in duplice copia. Ogni parte del lavoro deve iniziare su una nuova pagina con il seguente ordine: frontespizio, riassunto, testo, bibliografia, tabelle, didascalie. Tutte le pagine, ad eccezione del frontespizio e del riassunto, devono essere numerate progressivamente. Possono essere trasmesse con e-mail a chirurgi@omceor.it

- Nel frontespizio devono essere indicati cognome e nome (per esteso) di tutti gli Autori, denominazione ed indirizzo dell'Istituzione di appartenenza. Deve inoltre essere indicato, anche, l'indirizzo ed il numero telefonico dell'Autore a cui inviare la corrispondenza.

- Il riassunto non dovrà superare le 150 parole. Si dovranno fornire anche le parole chiave in numero non superiore a 6.

- La stesura del testo deve essere conforme a quella abituale dei lavori scientifici: introduzione materiali o casistica, metodologia, risultati e conclusioni.

- I riferimenti bibliografici devono essere numerati secondo l'ordine con cui vengono citati nel testo e non devono superare il n. di 10.

- Per gli articoli di Riviste devono essere riportati il cognome e l'iniziale del nome degli Autori, il titolo del lavoro, la Rivista, il numero, le pagine e l'anno di pubblicazione: es: De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenetic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. A multicenter italian study. *Hepatology* 1994; 20:1225 – 1230. Nel caso di libri devono essere citati gli Autori, il titolo, l'edizione, l'editore, la città, l'anno. Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il sito. I lavori non ancora pubblicati possono essere segnalati con la dizione "in stampa" tra parentesi.

- Il materiale iconografico deve essere corredato dall'indicazione della precisa collocazione nell'ambito del lavoro. Le tabelle dattiloscritte devono

essere numerate in numeri romani e essere autoesplicative e non particolarmente complesse. Le illustrazioni devono recare sul retro il numero arabo progressivo, l'orientamento ed il nome degli Autori. Le didascalie vanno dattiloscritte su foglio separato, con chiaro riferimento alle figure. Le illustrazioni di radiografie si accettano stampate in positivo e di buona qualità. Disegni e grafici devono essere fotografabili in forma definitiva.

- Le illustrazioni saranno pubblicate in bianco e nero. Qualora gli autori ritengano importante l'utilizzo del colore, potranno richiedere, accollandosi le spese, la pubblicazione a 4 colori.

- Il Comitato di Redazione, sentito eventualmente il parere degli esperti, accetta i lavori a suo insindacabile giudizio e si riserva di chiedere agli Autori eventuali modifiche al testo e del materiale iconografico. I lavori verranno distribuiti, in rapporto alle intrinseche peculiarità, nelle diverse rubriche in cui si articola la Rivista (ricerche cliniche, casistica clinica, aggiornamento, ecc.).

- I lavori accettati vengono pubblicati gratuitamente. Sono a carico degli Autori la spesa per la stampa di eventuali illustrazioni a colori e per la stampa, la confezione e la spedizione degli estratti.

- Gli Autori sono tenuti a restituire le bozze di stampa corrette a stretto giro di posta (senza apportare variazioni al testo e alle figure) alla Segreteria della Redazione de "Il Cesalpino" c/o l'Ordine Provinciale dei Medici di Arezzo Viale Giotto 134 - 52100 Arezzo. Le bozze saranno inviate al primo Autore (INDICARE INDIRIZZO PRECISO), se non altrimenti richiesto. Ogni Autore è comunque tenuto a indicare il proprio recapito postale ove poter spedire una copia della rivista pubblicata.

La richiesta di estratti va fatta direttamente a:

L. P. Grafiche - Via F. Filzi 28/int.

Tel.0575/907425 – 52100 Arezzo.

- La redazione si riserva direttamente la correzione delle bozze quando particolari esigenze editoriali lo rendano necessario.

- I dattiloscritti dei lavori non accettati e gli originali delle illustrazioni pubblicate non vengono restituiti. La proprietà dei lavori pubblicati è riservata. È vietata la riproduzione anche parziale degli articoli e delle illustrazioni non autorizzate dall'Editore.

- È prevista, inoltre, una sezione "news": pertanto coloro che vorranno comunicare l'organizzazione di Congressi o altre informazioni di interesse per i colleghi, potranno inviarle alla redazione che, compatibilmente con i tempi di pubblicazione, provvederà ad inserirle.

RISERVATO AI MEDICI OD ODONTOIATRI CHE TRATTANO I DATI CON STRUMENTI ELETTRONICI

FORMAZIONE DELL'INCARICATO AL TRATTAMENTO

☐

**ADOZIONE CIFRATURA PER SEPARAZIONE DATI SENSIBILI
DA DATI PERSONALI**

☐

FIRMA DEL TITOLARE

DATA

RISERVATO AI MEDICI OD ODONTOIATRI CHE TRATTANO I DATI SENZA L'AUSILIO DI STRUMENTI ELETTRONICI

DOCUMENTO PROGRAMMATICO (ex art. 35)

SOGGETTI

TITOLARE

RESPONSABILE (se nominato)

INCARICATO (se nominato)

ELENCO TRATTAMENTO DATI PERSONALI

- e) RACCOLTA ☐
- f) REGISTRAZIONE ☐
- g) AGGIORNAMENTO ☐
- h) CONSERVAZIONE ☐

- e) MODIFICAZIONE ☐
- f) COMUNICAZIONE ☐
- g) CANCELLAZIONE ☐
- h) BLOCCO ☐

AL RESPONSABILE (se individuato) IN DATA E' STATO AFFIDATO IL COMPITO DEL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI.

L'INCARICATO (se individuato) IN DATA E' STATO AUTORIZZATO A COMPIERE OPERAZIONI DI TRATTAMENTO.

ISTRUZIONI SCRITTE ALL'INCARICATO PER LA CUSTODIA E IL CONTROLLO DI ATTI E DOCUMENTI CONTENENTI DATI PERSONALI E DATI SENSIBILI ☐

ISTRUZIONI SCRITTE ALL'INCARICATO PER LA RESTITUZIONE DI ATTI E DOCUMENTI CONTENENTI DATI SENSIBILI AL TERMINE DELLE OPERAZIONI DI TRATTAMENTO AFFIDATE ☐

FIRMA DEL TITOLARE

DATA

DOCUMENTO PROGRAMMATICO (ex art. 34)

SOGGETTI

TITOLARE

RESPONSABILE (se nominato)

INCARICATO (se nominato)

ELENCO TRATTAMENTO DATI PERSONALI

- | | | | | | |
|----|---------------|--------------------------|----|---------------|--------------------------|
| a) | RACCOLTA | ☐ | e) | MODIFICAZIONE | ☐ |
| b) | REGISTRAZIONE | ☐ | f) | COMUNICAZIONE | ☐ |
| c) | AGGIORNAMENTO | ☐ | g) | CANCELLAZIONE | ☐ |
| d) | CONSERVAZIONE | ☐ | h) | BLOCCO | ☐ |

AL RESPONSABILE (se individuato) IN DATA E' STATO AFFIDATO IL COMPITO DEL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI.

L'INCARICATO (se individuato) IN DATA E' STATO AUTORIZZATO A COMPIERE OPERAZIONI DI TRATTAMENTO.

MISURE DI PROTEZIONE ADOTTATE PER EVITARE RISCHI DI DISTRUZIONE, DANNEGGIAMENTO O PERDITA DEI DATI, ACCESSO NON AUTORIZZATO O TRATTAMENTO NON CONSENTITO O NON CONFORME ALLE FINALITA' DELLA RACCOLTA

- | | | |
|----|---|--------------------------|
| a) | PAROLA CHIAVE PER ACCESSO ELABORATORE | ☐ |
| b) | EVENTUALI PIU' PAROLE CHIAVE SE DIVERSI INCARICATI | ☐ |
| c) | PERIODICA MODIFICA PAROLA CHIAVE | ☐ |
| d) | PREDISPOSIZIONE COPIA SU SUPPORTO MAGNETICO | ☐ |
| e) | ADOZIONE MISURE IDONEE PER IL RIPRISTINO DELL'ACCESSO AI DATI | ☐ |