

# Sommario

## editoriale

- 2** LA DEONTOLOGIA DAL PATERNALISMO CARISMATICO DEL MEDICO A QUELLO BUROCRATICO DELLE LEGGI  
**Aldo Pagni**

## ricerca

- 6** IL LABORATORIO NELLO SCREENING E NELLA DIAGNOSI DI DIABETE GESTAZIONALE  
**Giulio Ozzola, Ettore Migali, Fabio Morello, Graziana Polverini, Ciro Sommella**

## organizzazione sanitaria

- 10** PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI IN ENDOCRINOLOGIA: UNA PROPOSTA PER LA NOSTRA PROVINCIA  
**Rossella Nassi**

- 13** LA GESTIONE DELL'INFARTO MIOCARDICO ACUTO CON SOPRA ELEVAZIONE DEL TRATTO ST (STEMI) NEL SISTEMA 118 AREZZO: UN SALTO DI QUALITA'  
**Dr. Massimo Mandò, Dr. Simone Nocentini, Dr. Roberto Nasi, Dr. Giovanni Falsini, Dr. Leonardo Bolognese, Dr. Alberto Cucchini**

- 23** MORTE CARDIACA IMPROVVISA: IL PROGETTO "AREZZO CUORE"  
**Dr. Massimo Mandò, Dr. Leonardo Bolognese, Dr. Aureliano Fraticelli, Dr. Simone Nocentini, Inf. Marco Gennai**

## storia della medicina

- 26** INFLUENZA DEI FATTORI AMBIENTALI SULLA PREVALENZA DELLE MALATTIE INFETTIVE DURANTE I PRIMI DECENNI DEL SECOLO SCORSO  
**Francesca Farnetani, Pietro Falco, Italo Farnetani**

UN RICORDO DI UN GRANDE MEDICO E DELL'ARTE MEDICA CHE FU  
**Mauro Sasdelli**

## ambiente e salute

- 33** RIFLESSIONI SULLE MALATTIE RARE AMBIENTE CORRELATE  
**Domenica Taruscio, Pietro Carbone, Armando Magrelli, Marco Salvatore**

IL MEDICO DI FRONTE AL MOVIMENTO DELLA DECRESCITA: TRA APPROPRIATEZZA E RISPETTO DELL'AMBIENTE  
**Gianfranco Porcile**

AUMENTANO I TUMORI NEI BAMBINI CHE VIVONO VICINO ALLE CENTRALI NUCLEARI  
**Giuseppe Miserotti**

## ortopedia

- 44** LA PROTESI INVERSA DI SPALLA: SOLO TRATTAMENTO DI SALVATAGGIO O VERA POSSIBILITA' DI RITORNO AD UNA VITA ATTIVA?  
**Alberto Picinotti, Egidio Giusti, Sabrina Senesi, Leonardo Felici**

## recensioni

- 49** STORIA DELLA MEDICINA ARETINA I CENTO ANNI DELL'ORDINE DEI MEDICI  
**Franco Cristelli**

## IL CESALPINO

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

**Aprile 2011**

anno 10 - numero 27

### Comitato editoriale e redazione

Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri  
Presidente: Raffaele Festa

**Direttore responsabile**  
Roberto Romizi

### In redazione

Beccastrini Stefano,  
Bianchi Amedeo, Bonelli Armando,  
Cinelli Alberto, Dasciani Paolo,  
De Napoli Isabella, Lenti Salvatore,  
Pieri Piero, Ralli Luciano,  
Sasdelli Mauro, Saullo Silvana.

**Coordinatore redazionale**  
Cesare Maggi

**Segreteria redazionale**  
Michela Bonet - Marco Cerofolini  
c/o Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri  
Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo  
tel. (+39) 0575 22724  
fax (+39) 0575 300758  
mail: [chirurgi@omceoar.it](mailto:chirurgi@omceoar.it)  
[www.omceoar.it](http://www.omceoar.it)

**Impaginazione progetto grafico e stampa**  
L.P. Grafiche s.n.c.  
Via Fabio Filzi, 28 - 52100 Arezzo  
tel. (+39) 0575 907425  
fax (+39) 0575 941526  
mail: [info@lpgrafiche.it](mailto:info@lpgrafiche.it)  
[www.lpgrafiche.it](http://www.lpgrafiche.it)

Aut. Trib. n°7 - 2001  
del registro stampa n° 522/2001

La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, comma 1, della legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista.

*In copertina:*

### ANDREA CESALPINO

(Arezzo 1519 - Roma 1603)  
Medico, botanico, filosofo aristotelico, medico di Papa Clemente VII; importantissime furono le sue osservazioni sulla circolazione del sangue.

*Retro copertina:*

**PORTA SUD DEL DUOMO DI AREZZO**  
Fotografia di Gianni Brunacci® riproduzione vietata.

# **D**EDITORIALE

## **LA DEONTOLOGIA DAL PATERNALISMO CARISMATICO DEL MEDICO A QUELLO BUROCRATICO DELLE LEGGI.**

**Aldo Pagni**

Past president FNOMCeO

**I**l Giuramento ippocratico esprimeva in modo perfetto le caratteristiche fondamentali del ruolo sacerdotale o professionale del medico che, secondo alcuni AA, insieme a un'altissima "responsabilità etica" basata sul principio di "beneficialità", garantiva la più ampia "impunità giuridica".

Per secoli al medico che "curava spesso, guariva qualche volta e consolava sempre", era stato riconosciuto, nell'esercizio della professione, quel "paternalismo carismatico" che gli consentiva il "potere" indiscusso di trattare gli altri come un genitore, nella famiglia patriarcale, governava i propri figli.

Il medico aveva il "potere" di gratificare il malato, e questi il "dovere" di lasciarsi gratificare

Il paternalismo risale a tempi antichissimi tanto nella vita familiare, quanto in quella politica, religiosa e medica, ma il termine pare sia entrato nell'uso soltanto intorno al 1880.

Oggi, viviamo in una società complessa, assoggettata al dominio della tecnica, dell'economia e della burocrazia, dove è sempre più ridotta la distanza tra ricerca scientifica, industria, marketing sanitario, profitto, leggi e pratica medica.

L'esistenza delle persone, è diventata sempre più un bene economico, caratterizzata dalla mancata condivisione di "valori" etici comuni, e dall'enfasi sui diritti, i desideri, i bisogni e i progetti individuali degli esseri umani, non accompagnata da altrettanto interesse per i doveri.

La segmentazione delle competenze specialistiche e sub-specialistiche, e i progressi della tecnologia e delle conoscenze scientifiche, hanno fatto sì che la medicina fosse sempre meno personalistica.

Il medico curante di Bismarck non potrebbe più dichiarare: "Quando sono con il mio paziente, è come

se fossimo noi due soli su un'isola deserta". Quell'isola è occupata da una moltitudine di attori e di comprimari diversi!

Oggi più medici "diagnosticano e curano le malattie di una persona, le guariscono spesso e/o ne facilitano la cronicizzazione, modificano la natura dell'Uomo, comunicano poco, e non consolano i pazienti che, peraltro,.... non chiedono di essere consolati".

E delle conseguenze delle loro scelte devono dare conto ai malati, ai colleghi, ai manager aziendali, agli economisti, alla politica e alla società..

La sfida della complessità ha comportato anche in medicina l'irruzione del probabilismo e delle incertezze, lo sgretolarsi dell'illusione dell'onniscienza e l'inizio della "crisi del paradigma" della neutralità etica della scienza e della medicina.

Quella costellazione di credenze, teorie e valori, condivisi per secoli, sull'innocenza della scienza e della medicina, è entrata in crisi dopo l'orrore della scoperta dello sterminio di massa di ebrei, zingari, omosessuali, avversari politici e minorati psichici nei campi di concentramento voluti da Hitler, e delle criminali pseudo sperimentazioni compiute dai medici nazisti su alcuni prigionieri.

E anche i fisici atomici hanno perduto l'innocenza dopo l'esplosione delle prime bombe nucleari a Hiroshima e Nagasaki.

"La scienza non esiste mai allo stato puro, si comincia a pensare in quel periodo, proprio perché è inseparabile dagli interessi economici, sociali e politici, ha scritto Diego Gracia, (...) Dietro il sapere c'è sempre un potere e, quando si uniscono, questi due fattori aumentano la potenzialità, tanto nel portare un frutto quanto nel costituire un pericolo.

Per questo deve fare opera di mediazione tra di loro



un'altra istanza non meno radicale: quella del "dovere", (della deontologia). che ai nostri giorni ha assunto un'importanza nuova, assolutamente inedita". ■

## Il Codice deontologico e le leggi.

I cambiamenti avvenuti nella società, nella cultura, nel costume, nella vita organizzata dell'uomo e nella sanità del secolo scorso, non potevano non avere riflessi e conseguenze sulla deontologia professionale del medico.

Etimologicamente la deontologia è la "scienza di che cosa si deve fare, la scienza del dovere", ma con l'aggiunta dell'aggettivo "professionale", essa si riferisce ai doveri etico-sociali inerenti l'esercizio di una professione. disciplinata dal legislatore in quanto di rilevante interesse per la collettività, com'è il caso di quella medica.

La deontologia, intesa come il complesso delle norme di comportamento etico-sociale, era rimasta priva per molti anni di gran parte della regolamentazione legale primaria, e il legislatore aveva lasciato alla categoria la possibilità di autogovernarsi ed auto organizzarsi entro l'ambito di alcune linee di indirizzo, sia per i libero professionisti che per gli occupati

Anche se, in pratica, era difficile porre una netta linea di separazione fra i comportamenti tecnici, e non tecnici (oggetto questi ultimi della deontologia), si riteneva che la deontologia facilitasse anche un migliore svolgimento dei primi che, peraltro, erano relativamente poco aggressivi, in un esercizio professionale che, coinvolgendo interessi privati e rapporti di carattere intimo, esigono comportamenti improntati alla qualità morale del professionista.

Questa pacifica convivenza tra le norme extragiuridiche del Codice e le leggi, è perdurata almeno fino agli anni novanta del secolo scorso.

Cioè fino a quando quelle norme, ancora eredi dei galatei dell'800, erano state "strumenti del decoro professionale e della garanzia reciproca tra i membri della corporazione e i cittadini" o, nel 1958, avevano rappresentato "un monito magistrale rivolto ai medici da illustri e prestigiosi clinici e medici legali, ricchi di scienza e di cultura umanistica", e, infine, con la riforma sanitaria del 1978, quando avevano registrato "il profondo cambiamento provocato dalla medicina socializzata sul tradizionale modo d'essere della professione medica, e le crescenti e diverse esigenze pubbliche, cogenti anche per il libero professionista".

A partire dagli anni Novanta, le leggi hanno interferito sempre più pesantemente sulla deontologia dei medici, nonostante che gli Ordini abbiano profuso un impegno crescente nella stesura delle singole norme, nel rispetto degli articoli della Costituzione, e della Convenzione di Oviedo del 1997, al fine di ricostruire, responsabilmente una relazione tra medico e malato fondata sul principio della "beneficialità nella fiducia", in una medicina tecnologica divenuta sempre più efficace, rischiosa e imprevedibile.

In uno scenario di cura nel quale il cittadino ha un ruolo

attivo, e la tecnica ha accresciuto il potere del medico di fare, la condotta professionale di quest'ultimo non può rifugiarsi soltanto nell'etica dell'intenzione, custodita nell'interiorità della coscienza, ma deve essere capace di garantire l'equità e la libertà della persona che ha in cura, e ricercarne il bene come effetto ultimo delle sue responsabilità etiche.

Il bene del paziente, ha scritto E. Pellegrino, non è un concetto monolitico, ma si compone di quattro elementi (commisti tra loro), che il medico deve rispettare 1. Il bene biomedico. 2. Il bene percepito dal paziente. 3. Il bene del paziente in quanto persona. 4. Il bene supremo, secondo cui il paziente decide le sue scelte.

Il medico ha avuto da sempre il dovere di aiutare il malato a continuare a vivere, evitando di sottoporlo a cure possibili ma ormai inutili, ma anche di "tenere in considerazione" le sue volontà, accertandosi, per il suo bene, che siano certe, autonome e consapevoli.

Una "religiosità" umana, laica e profana, indispensabile in ogni medico, indipendentemente dalla fede professata, presuppone il rispetto della storia personale del malato, del morente e del defunto, e il netto rifiuto, in tema di fine della vita, della distinzione tra medici appartenenti a un sedicente "partito della vita". e presunti "cultori della morte".

La medicina è una prassi che non fa distinzione tra confessioni o agnosticismo, ateismo o fede, quando afferma senza incertezze che l'uccisione diretta e volontaria di un essere umano è sempre gravemente immorale (G.Cosmacini).

La fede e la religione legittimamente possono aspirare a svolgere una funzione e un ruolo pubblico significativo, ma in uno stato democratico non possono condizionare, in modo dettagliato e coattivo, la relazione terapeutica con il malato, e minare l'alleanza terapeutica tra medico e assistito. .

Se si vuole perseguire una conciliazione reale, e non meramente verbale, tra la difesa della dignità del malato, perché persona umana, e l'autonomia della professione, e mantenere un doveroso controllo sociale sui risultati della ricerca scientifica, è necessario operare con umiltà e rinunciare all'orgoglio dei principi.

Forse "le distanze tra un'etica religiosa in tormentata dinamica, e un'etica laica incapace di fornire certezze", apparirebbero meno grandi, scrisse U. Scarpelli, se riconoscessimo come fondamento deontologico dell'operare del medico "un'etica basata più sui casi e contesti che sui principi", e più vicina alla coscienza morale e alla sensibilità comune.

"A nostro avviso, hanno scritto M.Schiavone e R.Ciliberti, per risolvere concretamente i problemi dell'etica medica bisogna rinunciare senza remore alla meta-bioetica, lasciandola al suo legittimo ruolo di speculazione filosofica" ■

## Dal metodo clinico alla tecnoprassi.

Con la Dichiarazione dei diritti dell'Uomo dell'ONU del 1948, finiva ufficialmente la preistoria della so-



lidarietà umana, dell'equità, dei diritti-doveri dell'uomo, della libertà e della legalità, iniziata nel 700, e aumentava la consapevolezza che l'era dei diritti umani avrebbe modificato la struttura portante della società moderna.

L'affermazione che l'uomo – anche quello malato – aveva il diritto di vedere riconosciuta una propria autonomia, e di partecipare alle decisioni cliniche che riguardavano la sua vita, non poteva non incidere e modificare il rapporto tra il medico e la persona assistita. Per la prima volta si incontravano, e si scontravano, la rivendicazione dell'autodeterminazione del cittadino e l'autonomia e l'indipendenza del medico, che solo il dialogo, l'informazione e la comunicazione possono conciliare.

L'insindacabilità dell'autonomia delle persone malate, cara a un'ideologia libertaria, se intesa alla lettera è poco più di una figura retorica, per difetto di elementi di giudizio derivabili dalle informazioni, e per l'emotività e l'ansia che accompagnano uno stato morboso e, in carenza di informazioni anche l'alleanza terapeutica diviene illusoria, fittizia e declamatoria.

L'informazione, "l'esposizione al paziente di certezze e di ipotesi diagnostiche e prognostiche, di programmi o di indirizzi terapeutici, e talvolta di ansie e di speranze, è ormai espressione di crescita del dialogo tra medico e persona assistita, quale segno di una rivoluzione culturale, connotata e sostenuta dall'intervenuta dimensione etica, pubblica e politica della medicina" (M. Barni).

Essa non si esaurisce nella firma, pur importante, di un modulo di consenso informato, che è nato prima nelle aule dei tribunali che nelle corsie ospedaliere, e che tuttora s'interroga su quali e quanti dati debbano esservi contenuti.

E anche l'ingresso della tecnologia nelle diagnosi e nelle terapie, con il ridimensionamento del metodo clinico al letto del malato, ha finito col rendere più problematica la relazione terapeutica tra i due attori, nelle vicende concernenti la salute e la malattia.

La tecnologia, infatti, ha reso più acuto un problema cruciale della medicina scientifica occidentale: come conciliare la necessità del medico di oggettivare il processo morboso del sofferente, secondo un approccio disease oriented, per potere utilizzare le conoscenze mediche acquisite con l'insegnamento, con un rapporto patient oriented, che consiste in una relazione, agita e non insegnabile, con il malato, un essere umano che non è una realtà data per natura, pre-determinata e imm modificabile, ma un poter essere nel mondo con la propria personalità e il proprio modo di concepire la malattia e la vita.

Fino alla metà del secolo scorso la formazione del medico era fondata sulla semeiotica, il rilevamento dei segni (alterazioni obbiettive), e dei sintomi (sensazioni soggettive delle persone) e del loro collegamento con le alterazioni anatomiche e fisiopatologiche che li avevano provocati, e infine sulla patologia, come classificazione delle malattie, più volte cambiata nel cor-

so dei secoli.

L'anamnesi e l'esame fisico, condotti secondo regole codificate, costituivano i mezzi a disposizione del clinico per giungere a una possibile diagnosi, con l'ausilio di poche indagini strumentali e di laboratorio, mentre il bagaglio terapeutico disponibile era ancora relativamente modesto.

Il curante, tuttavia, aveva il tempo di valutare l'evoluzione di una malattia, oggi sottratto al medico ospedaliero dalla necessità di degenze brevi e appropriate, per ragioni economiche, in conformità a "raggruppamenti omogenei di diagnosi" (DRG).

La fisicità del rapporto aveva un significato altamente comunicativo ed empatico, e costituiva una componente terapeutica efficace in una relazione umanamente positiva tra il malato e il medico.

In questi ultimi cinquanta anni il "potere" della medicina tecnologica ha progressivamente allontanato i medici dai malati.

Ha osservato un Clinico illustre: "Mio nonno visitava il malato con l'orecchio appoggiato sul torace, mio padre con lo stetoscopio, io con il fonendoscopio e mio figlio con l'ecografo".

Nessun medico, tuttavia, in un momento di grande avanzamento della tecnologia strumentale, potrebbe rinunciare alle preziose e immediate informazioni consentite dalla possibilità di "guardare dentro" il corpo umano, e/o di rilevare in fase pre-sintomatica, malattie nelle quali la funzione alterata non è espressa in termini di sufficiente evidenza clinica, ma soltanto mediante reperti anomali strumentali e di laboratorio. I medici, infatti, hanno a disposizione apparecchiature strumentali e di laboratorio, in continua evoluzione, che consentono livelli di affidabilità e di accuratezza diagnostiche prima impensabili, e farmaci sempre più efficaci e selettivi per la cura delle malattie.

Ma dovrebbe anche essere preparato a conciliare la fiducia (spesso troppo acritica e precipitosa), che ripone nei dati biochimici e fisiopatologici che ottiene, avendo consapevolezza dei loro limiti nella distinzione tra soggetti "normali" e "non normali", e a dare importanza alla raccolta delle informazioni cliniche al letto del malato come punto di partenza per l'organizzazione del pensiero diagnostico.

La medicina moderna è in grado di modificare la naturalità del modo di nascere, di prevenire alcune malattie ereditarie, di rimediare alla sterilità di una coppia, di rianimare persone che pochi anni orsono non sarebbero sopravvissute agli insulti di un trauma grave o di un episodio acuto, di ridurre le sofferenze e prolungare l'agonia di una morte annunciata, e di mantenere a lungo, in una condizione di quasi vita, soggetti ormai privi irrimediabilmente di vigilanza e coscienza nei confronti del mondo esterno.

Oggi, poi, i cittadini pongono sempre più frequentemente all'attenzione del medico problemi e disturbi soggettivi, fisicamente non rilevabili, e oltre a reclamare un confronto con il medico tra il loro modello profano di malattia e i quadri della nosologia clini-



ca, non mancano di proporgli l'effettuazione di esami strumentali ai quali ritengono di "avere diritto", indipendentemente dalla loro pertinenza logica nei confronti di quel "caso" specifico.

Convivono, infatti, nell'immaginario collettivo una "mentalità tecnologica" dalla quale ci si attende una sopravvivenza illimitata, un' istintiva insofferenza nei confronti di un medico che pare voglia risparmiare ingiustamente sulla salute dei suoi assistiti e, insieme, la nostalgia per un medico del passato generoso del suo tempo e della sua empatia.

Dopo la definizione molto ampia dell'Oms, la cultura della salute benessere sconfinava spesso in un salutismo consumistico e ammiccante che esalta il diritto alla felicità, rifiuta la malattia, promette un corpo scultorio, sollecita canoni di bellezza omologanti, un giovanilismo perenne e una sessualità prometeica. ■

### **Dal paternalismo carismatico del medico a quello burocratico delle leggi.**

**N**el XX secolo, dopo il trionfo della medicina sperimentale nell'Ottocento e nella prima metà del Novecento, la riflessione filosofica tornerà a occuparsi della medicina, sollecitata dalle ricerche dei sociologi sui suoi rapporti con la società, dalla comparsa di valutazioni economiche nelle decisioni del medico, dagli enormi progressi della tecnologia, e dalla nascita della riflessione bioetica, come una nuova disciplina.

Le concezioni fallibilistica e neo-positivistica popperiana, e quella post-positivistica (o postempiristica), di Kuhn, Lakatos e Feyerabend, relative all'epistemologia della scienza, sono state importanti per farci comprendere che le verità scientifiche non sono assolute, ma sempre rivedibili e correggibili, settoriali e parziali, ma non hanno aiutato il clinico a risolvere il vero problema posto dalla pratica medica, che è quello di un rapporto terapeutico finalizzato a cercare di risolvere i problemi di salute di una singola persona.

Oggi quella relazione è divenuta anche più complessa e difficile.

Fino alla metà del secolo scorso, prevalse la convinzione che solo il clinico fosse in grado di stabilire i mezzi e i fini dell'atto medico per il bene del malato, che la medicina fosse una semplice scienza naturale, e che i giudizi di valore non avessero alcun rilievo nelle sue decisioni.

Sino allora, ad esempio, il medico aveva ritenuto di non doversi preoccupare del rapporto rischio e costo/beneficio delle sue decisioni, divenuto anch'esso un valore in una sanità pubblica con risorse economiche limitate e costi esponenzialmente crescenti.

Soltanto il Codice deontologico del 1998, e non senza resistenze e difficoltà, richiamerà l'attenzione dei medici su questo tema.

Nel 1992 la proposta di D. Sackett di un'Evidence Based Medicine (EBM), che intendeva favorire "l'integrazione della competenza clinica individuale con la migliore evidenza disponibile proveniente da ricerche sistematiche", fu salutata da alcuni come una soluzio-

ne per risolvere il problema dell'uso razionale e appropriato delle risorse, e messa in discussione da altri. Anche la bioetica, introdotta nel 1970 dall'oncologo tedesco Van R. Potter, come lo "studio dei problemi etici derivati dai recenti sviluppi della biologia e della medicina", ha stimolato un crescente interesse in ambito filosofico e anche medico sui tanti temi di cui si è occupata: dall'eutanasia all'aborto, dallo statuto dell'embrione all'accanimento terapeutico, dalla natura della persona umana al rispetto che gli si deve, fino alla sperimentazione animale e a quella sull'uomo.

Ma ha anche creato allarme nella professione perché, se da un lato ha richiamato l'attenzione sui diritti umani nell'area biomedica, dall'altro rischia di rappresentare un freno o un ostacolo alla libertà dei cittadini, all'autonomia responsabile del medico e alla ricerca scientifica.

Soprattutto, quando alcuni suoi cultori hanno chiesto al legislatore, con intransigenza, di adeguare le norme alle loro indiscutibili "verità" morali. frutto di una legittima riflessione meta-bioetica, e di filosofia morale. Il risultato è stato che al paternalismo medico, che non era un processo basato sulla forza, ma su una mescolanza di dominazione e signoria, di necessità e di liberalità espresse con stile e atteggiamento morale nei confronti del malato, si è andato sostituendo sempre più frequentemente, il paternalismo burocratico di leggi intese a restringere, sotto il profilo morale, le competenze tecniche del medico e la libertà e autonomia dei cittadini sui temi eticamente sensibili.

La volontà coercitiva del legislatore, si propone di obbligare il sanitario a obbedire all'ordine impersonale di norme universali, incurante che "ogni decisione clinica, come osservava E. Pellegrino, è un evento conclusivo e unico, perché (tale evento) non può rimanere per sempre aperto e perché non è universalizzabile". In una democrazia i cittadini, e anche i medici sono cittadini, per dirla con Popper, hanno: "bisogno di libertà per evitare gli abusi del potere dello Stato", senza essere costretti a rifugiarsi in una medicina difensiva, positiva o omissiva che sia, e del pari, hanno "bisogno dello Stato per evitare l'abuso della libertà",

Le decisioni tecnico-empiriche dei medici oggi non possono sfuggire a un confronto dialettico-morale tra i valori dell'indipendenza della professione e quelli dell'autodeterminazione del cittadino.

Il medico ha, infatti, il dovere di informare, e soprattutto di dialogare e di comunicare con il malato, per "aiutarlo" ad essere autonomo, senza edulcorare la realtà, ma anche evitando di privarlo della speranza con l'enunciazione brutale di verità desunte dalla statistica epidemiologica.

Abbiamo, infatti, chiesto al Parlamento leggi contenenti un "minimum etico", perché il dovere del medico nei confronti dei modi di nascere, di curarsi e di morire delle persone che assiste, non può essere sottratto all'autorità di agenti esterni che, in base al mutare delle maggioranze politiche potrebbero incriminare oggi chi, magari, sarà assolto domani. ■



# IL LABORATORIO NELLO SCREENING E NELLA DIAGNOSI DI DIABETE GESTAZIONALE.

**Giulio Ozzola<sup>1</sup>, Ettore Migali<sup>1</sup>, Fabio Morello<sup>1</sup>, Graziana Polverini<sup>1</sup>, Ciro Sommella<sup>2</sup>**

1) Laboratorio Analisi USL 8-Arezzo- Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Patologia Clinica  
2) U.O. Ostetricia e Ginecologia- Ospedale La Gruccia – ASL 8 – Arezzo- Dipartimento Materno Infantile

## ■ Riassunto

Il diabete gestazionale è una intolleranza ai glicidi che si manifesta per la prima volta nel corso della gravidanza. Tale malattia può comportare complicanze, anche gravi, sia a carico del nascituro che della madre e quindi è opportuno fare diagnosi ed instaurare la terapia il più precocemente possibile. Ad oggi è consuetudine fare diagnosi tramite una procedura in più fasi (glicemia a digiuno nel primo trimestre, minicarico glicidico con 50 gr di glucosio ed eventuale curva da carico con 75 gr di glucosio nel terzo trimestre).

Con questo lavoro si vuole valutare se esiste correlazione tra la glicemia a digiuno nel primo trimestre ed il risultato della minicurva al terzo trimestre. I risultati ottenuti indicano che esiste una correlazione statisticamente significativa tra questi due esami e che quindi il test della minicurva può essere considerato obsoleto. ■

## ■ Parole chiave

diabete gestazionale ■

## Introduzione

**S**i definisce diabete gestazionale (GDM), una intolleranza ai carboidrati, di variabile grado e severità con inizio o primo riscontro durante la gravidanza<sup>1</sup>, che complica

la gravidanza stessa con frequenza che varia a seconda della modalità di diagnosi e delle popolazioni valutate.

I dati epidemiologici infatti indicano che il GDM è una patologia ad elevata frequenza, esso rappresenta il 90% di tutti i casi di diabete diagnosticati durante la gravidanza mostrando una sensibile variabilità in relazione alle diverse razze etniche esaminate: poco frequente negli americani di origine africana (prevalenza 1,7 %), nella popolazione bianca della California (1,6 %) e nella razza caucasica in genere (1,5 %); ha invece una elevata prevalenza nelle popolazioni asiatiche e del subcontinente indiano (7-14 %)<sup>2</sup>.

Indipendentemente dalla diversa distribuzione geografica, il GDM è poco frequente sotto i 25 anni di età, mentre si può riscontrare nelle donne al di sopra dei 35 anni con una percentuale superiore del 10-20 %.

Negli ultimi anni diverse sono state le esperienze epidemiologiche maturate in Italia.

Tra i primi studi eseguiti vi è quello retrospettivo di Scandiano che ha stimato la prevalenza del GDM al 2,2-2,3 %<sup>3</sup>, mentre in Umbria<sup>4</sup> ed in Lombardia<sup>5</sup> la prevalenza è risulta-

ta rispettivamente del 5,6 % e del 12,7 %. Un'elevata prevalenza (10,8 %) è stata registrata anche a Padova<sup>6</sup>. Altri studi, condotti a Vicenza<sup>7</sup> e a Massa<sup>8</sup>, indicano una prevalenza compresa tra il 3 e il 4 %. Infine, uno studio multicentrico del 1998 in Toscana<sup>9</sup> ha sottoposto a screening universale 2750 gravide di nazionalità italiana e la prevalenza del GDM è risultata del 6,32 %.

L'analisi globale degli studi riportati permette di stimare la prevalenza del GDM in Italia intorno al 6 %.

L'importanza del GDM è legata ad una elevata incidenza di morbilità materna e fetale; studi effettuati da centri che hanno valutato campioni molto ampi di popolazioni<sup>10</sup> riportano infatti frequenze più elevate di complicanze neonatali quali la policitemia, la sindrome da stress respiratorio, iperbilirubinemia, ipoglicemia, ipocalcemia, e preclampsia e taglio cesareo nelle donne affette da GDM rispetto ai controlli sani. Inoltre le donne affette da GDM, costituiscono una popolazione ad elevato rischio per lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2 negli anni successivi<sup>11</sup>.

Lo screening, la diagnosi precoce e lo stretto monitoraggio del diabete gestazionale insieme ad una adeguata e precoce terapia possono sicuramente ridurre la frequenza della morbilità materna e fetale<sup>12</sup>. Pertanto il laboratorio d'analisi deve fornire dati univoci che possano permettere al clinico di effettuare una diagnosi, possibilmente precoce, in base ai risultati ottenuti.

A tal proposito i test attualmente e comunemente effettuati sono:

la misurazione della glicemia a digiuno (FPG)

la glicemia random (RPG)

il test di screening o minicurva (GCT) con carico glicidico di 50 gr di glucosio

la curva da carico (OGTT) con carico glicidico di 75 gr di glucosio

Da sottolineare che in genere la glicemia a digiuno viene eseguita già al primo trimestre mentre la minicurva e la OGTT vengono effettuate solo nel terzo trimestre. ■

### Scopo

Valutare se esiste correlazione tra il risultato delle glicemia a digiuno nel primo trimestre di gravidanza ed i risultati della minicurva effettuata al terzo trimestre. ■

### Casistica, materiali e metodi

A 700 donne casentinesi in gravidanza è stata misurata la glicemia a digiuno, di queste 480 hanno effettuato la glicemia a digiuno nel primo trimestre di gravidanza e la minicurva al terzo trimestre.

La determinazione della glicemia è stata effettuata su siero poche ore dopo il prelievo tramite strumento automatico Cobas 501 (Ditta Roche) utilizzando una metodica all'esochinasi. (54). Le donne oggetto dello studio hanno una età media di anni  $30.7 \pm 4.99$ . La popolazione indagata in questo lavoro è costituita dal 76.5 % di italiane, dal 21.1 % di rumene, e per la restante quota da cinesi e tunisine.

La valutazione statistica è stata effettuata calcolando la correlazione tramite l'odds ratio che permette

di calcolare la frequenza di un evento in una popolazione selezionata in base alla presenza o meno di un fattore di rischio. ■

### Risultati

Delle 480 donne in gravidanza quelle con valore di glicemia a digiuno nel primo trimestre inferiore a 90 mg/dl sono risultate essere 398 (83%) contro le restanti 82(17%) con valore superiore a 90 mg/dl. Delle gestanti con glicemia a digiuno nel primo trimestre maggiore di 90 mg/dl quasi la metà (42.6%) ha avuto GCT patologica. Da rilevare che 121(25%) donne hanno riportato un valore glicemico misurato dopo carico orale di glucosio (GCT) maggiore o uguale a 140 mg/dl, cioè patologico.

Suddividendo le gestanti in cinque gruppi in base all'intervallo glicemico misurato a digiuno nel primo trimestre di gravidanza e confrontandoli con l'esito della GCT si rileva quanto indicato in **Tab.1**. ■

### Discussione e conclusione

Come indicato nella Tab.1, i nostri risultati indicano una relazione statisticamente significativa tra i livelli di glicemia a digiuno nel primo trimestre di gravidanza inferiori a 90 mg/dl e il risultato della GCT al terzo trimestre. Quindi indicano l'importanza della determinazione della glicemia a digiuno nel primo trimestre che può dare la possibilità al medico curante di intervenire precocemente con terapie dietetiche e comportamentali fin dal primo trimestre di gravidanza in quelle gestanti che hanno

Donne (n°)	Glicemia a digiuno ( mg/dl)	GCT < 140 mg/dl (n°)	GCT > 140 mg/dl (n°)	Odds ratio
58	< 75	53	5	0.01*
95	75 – 79	74	21	0.16*
135	80 – 84	105	30	0.23*
110	85 – 89	80	30	0.12*
82	> 90	47	35	1.11**

**Tabella 1**

Casistica suddivisa in base alla glicemia a digiuno nel primo trimestre ed all'esito della GCT (\* statisticamente significativo; \*\* non statisticamente significativo).



una glicemia a digiuno superiore a 90 mg/dl.

Solitamente lo screening del diabete gestazionale viene effettuato tramite la FPG e successivamente la GCT nel terzo trimestre di gravidanza, cioè quando sono più evidenti gli effetti del metabolismo gravidico. Il diabete gestazionale è simile al diabete di tipo 2 per molti aspetti, comprese le modalità di prevenzione e trattamento. È inoltre ben documentato che nella popolazione non in gravidanza si può prevenire o ritardare l'insorgenza di diabete di tipo 2 intervenendo sullo stile di vita tramite la dieta, la riduzione di peso, l'esercizio fisico<sup>13</sup>.

I benefici dello screening del diabete gestazionale sono da tempo oggetto di un ampio dibattito in quanto un eventuale intervento preventivo o terapeutico, effettuato secondo la consuetudine attuale, può essere introdotto solo al termine della gravidanza mentre sarebbe più opportuno poter agire già nel primo trimestre<sup>14</sup>.

Infatti numerosi studi<sup>15</sup> mostrano che un intervento sullo stile di vita e sulla dieta previene o ritarda l'insorgenza di diabete gestazionale ed il rischio di complicanze avverse a questo collegate.

Negli ultimi anni è stato condotto uno studio su circa 25 mila donne in centri distribuiti in varie nazioni del mondo. Tale studio, denominato "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome" (HAPO)<sup>16</sup> si propone di individuare i livelli glicemici associati ad outcome materni e fetali avversi: 25.000 donne in tutto il mondo vengono sottoposte a carico orale di glucosio (OGTT) con 75 gr di glucosio in un periodo compreso tra la 24<sup>a</sup> e la 32<sup>a</sup> settimana di gravidanza. Lo studio era condotto in cieco ma i risultati venivano svelati se le gravide presentavano una glicemia basale > 105 mg/dl o una glicemia alla 2 hr > 200 mg/dl. In questo caso le donne uscivano dallo studio per essere trattate. Lo studio ha messo in evidenza che vi è una relazione lineare tra i livelli di glicemia registrati a digiuno al primo trimestre e dopo 1 e 2 ore dal carico orale con 75g di glucosio tra la 24-

32<sup>a</sup> settimana

Più recentemente in uno studio retrospettivo su più di 6000 donne, di cui era noto il valore glicemico nel primo trimestre di gravidanza, si è valutato questo rispetto ai risultati del test da minicarico effettuato nel terzo trimestre. I valori della glicemia a digiuno sono stati suddivisi in 7 categorie in base alla concentrazione glicemica crescente. Tale lavoro prova una forte correlazione tra glicemia a digiuno nel primo trimestre il test da minicarico orale di glucosio.

In conclusione, rispetto alla pratica corrente di fare screening per diabete gestazionale all'inizio del terzo trimestre con il test dinamico, tali autori propongono di anticipare la valutazione del rischio diabetico al primo trimestre con una semplice glicemia a digiuno<sup>17</sup>.

A conforto di tutto questo è sono da poco uscite anche in Italia le seguenti linee guida<sup>18</sup>:

- 1) Per lo screening e la diagnosi di GDM si raccomanda di utilizzare una procedura in fase unica.
- 2) La procedura in due fasi ("minicarico glucidico" + OGTT nei casi con minicarico positivo) attualmente in uso è da considerarsi superata e pertanto non raccomandata.
- 3) Alla prima visita in gravidanza deve essere valutata la presenza di un diabete manifesto mediante la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno.

Il riscontro ripetuto in due occasioni di un valore glicemico >126 mg/dl permette di porre diagnosi di diabete manifesto.

La diagnosi di diabete manifesto può avvenire anche mediante l'esecuzione di una glicemia random (eseguita in qualsiasi momento della giornata). Il riscontro di un valore glicemico > 200 mg/dl, permette di porre diagnosi di diabete manifesto, dopo conferma con glicemia plasmatica a digiuno >126 mg/dl.

I valori che permettono la diagnosi di diabete manifesto sono:

Glicemia a digiuno (FPG) >126 mg/dl (7,0 mmol/l) 2 riscontri  
Glicemia Random (RPG) > 200 mg/dl (11, 1 mmol/l) da riconfermare con glicemia plasmatica a digiuno (>126 mg/dl)

Se il valore della glicemia alla prima visita in gravidanza risulta >92 mg/dl (5,1 mmol/l) e < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) si pone diagnosi di Diabete Gestazionale.

6) Tutte le gestanti con glicemia a digiuno alla prima visita inferiore a 92 mg/dl e senza precedente diagnosi di Diabete manifesto, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per diabete gestazionale, devono eseguire un carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24 e la 28 settimana di gestazione.

7) L'OGTT dovrà essere eseguito con 75 grammi di glucosio e prelievi venosi ai tempi 0', 60' e 120' per la determinazione della glicemia su plasma e si pone diagnosi di GDM quando uno o più valori risultano uguali o superiori a quelli soglia che sono: glicemia a digiuno : 92 mg/dl 1 ora dopo carico glicidico di 75 mg : 180 mg/dl 2 ore dopo carico glicidico di 75 mg : 153 mg/dl

In definitiva secondo tali linee guida le donne in gravidanza, e solo quelle, con glicemia alla prima visita > 92 mg/dl ed < 126 mg/dl sono da considerare affette da diabete gestazionale. La curva glicemica da effettuare tra la 24a e la 28a settimana viene quindi riservata solo alle donne con glicemia alla prima visita < 92 mg/dl.

I nostri dati sono in linea con quanto evidenziato in queste linee guida. Va comunque rilevato che nella nostra realtà ben il 17% della popolazione ha FPG maggiore di 90 mg/dl e che ben il 25% della popolazione è risultata positiva al test col minicarico. Questi due alti livelli di positività potrebbero essere dovuti all'elevata età media delle donne in casistica ed al fatto che la GCT è solo un test di screening. Solo ampliando la casistica ed aggiungendovi l'esito della OGTT si potrà verificare la reale incidenza del diabete gestazionale nelle donne casentinesi. ■

#### ■ Bibliografia

- 1) Metzger B.E. Summary and recommendations of the Third international workshop-conference on gestational diabetes. Diabetes 1991;40 (suppl.2) : 197 - 201
- 2) King H. Epidemiology of glucose intolerance and Gestational diabetes. Diabetes

- care . 1998; 21 ( suppl.2): 9-11
- 3) Miselli V, Pagliani U, Bisi S, Foracchia A, Dorigatti C, Pinotti M, et al. Epidemiology of Gestational Diabetes in Scandiano Health District . *Minerva Endocrinol*; 1994; 19- 24
  - 4) Tardioli M.C, Massi Benedetti M, Ange-  
li G, Damiani F, et al. A pilot study for the  
screening of gestational diabetes mellitus.  
*Diab.Nutr.Metab.* 1993 ; 6: 377-379
  - 5) Bonomo M,Iorini M,Bisson G, et al. Quale  
metodica di screening per il diabete ges-  
tazionale? Risultati dello studio multi-  
centrico DSDG. *G. Ital.diabetol.* 1994; 14:  
305-30
  - 6) Lapolla A, Mazzon S, Marini S, et al. A  
screening programme for gestational  
diabetes in north mediterranean area .  
*Diab. Nutr. Metab.* 1995; 8: 33-3
  - 7) Piva I, Thiella M, Pellizzari G, Busa G.B., et  
al. Screening of gestational diabetes in  
Vicenza-norther Italy. *Diab.Nutr.Metab.*  
1997; 10-1
  - 8) Dolci M, Gianchini G, Andreani G, et al.  
Screening and treatment of Gestational  
Diabetes: the experience of seven Years.  
*Diabetologia* 1996; 39: 203
  - 9) Di Cianni G, Maselli L, Orsini P, et al. Scre-  
ening of Gestational Diabetes in Italy. *Diab-  
etes* 1998; 47: 442
  - 10) Person B, Hanson U. Neonatal morbidi-  
ties in gestational diabetes mellitus. *Diab-  
etes Care* 1998; 21: 79
  - 11) Pendergrass M, Fazioni E, De Fronzo R.  
Non insulin-dependent diabetes mellitus:  
same disease, another name? *Diabetes Re-  
views* 1995; 3: 566
  - 12) Hod M, Bar J, Peled Y, et al. Antepar-  
tum management protocol. Timing and  
mode of delivery in gestational diabetes.  
*Diabetes care* 1998; 21: 113
  - 13) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler  
SE, et al. Reduction in the incidence of  
type 2 diabetes with lifestyle interven-  
tion or metformin. *N Engl J Med* 2002;  
346:393-403
  - 14) Hhna FW, Peters JR. Screening for gesta-  
tional diabetes; past, present and future.  
*Diabet Med* 2002; 19: 351-58
  - 15) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler  
SE, et al. Reduction in the incidence of  
type 2 diabetes with lifestyle interven-  
tion or metformin. *N Engl J Med* 2002;  
346:393-403
  - 16) Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.  
HAPO Study Cooperative Research  
Group. Hyperglycemia and adverse pre-  
gnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;  
358: 1991-2002
  - 17) Shlomit Riskin-Mashiah . First trimester  
fasting hyperglycemia and adverse pre-  
gnancy outcomes. *Diabetes care* 2009;  
32: 1639-45
  - 18) Carta M, Testa R. Il diabete mellito gesta-  
zionale : nuove raccomandazioni. *RIMeL/  
IJLam* 2010; 6: 180-183 ◼



# PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI IN ENDOCRINOLOGIA:

*una proposta per la nostra provincia*

Rossella Nassi\*

\*Endocrinologia AUSL 8 – Arezzo e-mail: r.nassi@usl8.toscana.it

## Introduzione

Nella nostra Provincia da diversi anni viene svolta attività specialistica Endocrinologica: iniziata come ambulatorio settimanale, successivamente trasformata in Sezione a valenza aziendale, con punti di erogazione ad Arezzo, ma anche in Valdarno e, più recentemente, in Valtiberina, destinata a diventare, secondo il recente Regolamento dell'AUSL 8, struttura Complessa, copre in pratica tutti i settori dell'Endocrinologia e negli anni le attività ambulatoriali sono state differenziate per rispondere nel modo migliore alle varie patologie.

Un problema di difficile soluzione è garantire un numero di visite adeguate alle richieste, d'altronde non sempre appropriate, anche per la tendenza del paziente ad identificare l'Endocrinologo come unico referente della sua patologia.

La figura dello specialista appare decisiva per l'inquadramento di molte malattie endocrinologiche, ma per il follow up rimane fondamentale la figura del Medico di Medicina Generale (MMG), a cui dovrebbe essere sempre lasciata la scelta di indirizzare il pazien-

te verso l'ambulatorio specialistico. L'altra condizione necessaria per garantire una risposta adeguata all'utente è l'atteggiamento univoco dei Medici nei confronti delle scelte diagnostiche-terapeutiche. Ne consegue l'importanza di condividere percorsi e strategie, così come è avvenuto in un recente incontro presso l'Ordine dei Medici di Arezzo, che riassumiamo nelle pagine seguenti. ■

## Vari tipi di ambulatorio presenti in Endocrinologia

Ambulatorio di visite endocrinologiche generali

- Ambulatorio per le Malattie della tiroide (Ambulatorio Integrato per le Tireopatie)

- Ambulatorio di Oncologia tiroidea

- Ambulatorio di Malattie Metaboliche

- Ambulatorio Auxologico

A queste attività ambulatoriali si associano:

- Ecografia, anche interventistica

- Test endocrinologici

- Day Hospital/Day Service

Per questi ultimi non è previsto accesso diretto ma solo dopo valutazione dell'Endocrinologo. ■

## Ambulatorio di visite endocrinologiche generali

**V**i vengono ovviamente valutati pazienti con qualunque patologia endocrina. Le malattie di più frequente osservazione riguardano:

- Malattie tiroidee e paratiroidi
- Amenorrea/irsutismo
- Infertilità
- Ipertensione secondaria
- Adenomi ipofisari
- Patologia surrenalica ■

## Ambulatorio Integrato per le Tireopatie

**F**ornisce un pacchetto di prestazioni comprendente esami ormonali (FT4 TSH) visita, ecografia della tiroide e relazione conclusiva.

Il vantaggio di un simile approccio alle patologie tiroidee è la visione globale del problema che l'Endocrinologo riesce ad avere con pochi ma mirati esami, giungendo nella quasi totalità dei casi alla conclusione diagnostica e quindi alle conseguenti terapie.

Nel complesso questo tipo di Ambulatorio, applicabile e applicato anche ad altre patologie non endocrine, ottiene una risposta di qualità integrando pochi ma fondamentali esami, con conseguente risparmio di risorse.

Da segnalare che a breve scadenza, d'accordo con il Responsabile del Laboratorio, l'indagine ormonale verrà limitata, come screening iniziale, al solo TSH, riservando la valutazione degli ormoni tiroidei ai casi in cui il TSH risulti alterato (1)(2).

L'altro vantaggio dell'Ambulatorio delle Tireopatie è che riduce il disagio del paziente, che, con una sola richiesta, in una mattina, compie una serie di esami che richiederebbero invece più prenotazioni e più accessi.

Tuttavia tale ambulatorio non appare sempre indicato, potendo in molti casi essere sostituito dalla sola visita, o più spesso ancora, dal controllo del MMG.

Vediamo pertanto insieme in quali situazioni tale ambulatorio complesso risulta sicuramente indicato. ■

## Ambulatorio Integrato delle Tireopatie - indicazioni

**P**ossibile disfunzione tiroidea (da confermare o inquadrare dal punto di vista etiopatogenetico)

- Possibile patologia nodulare tiroidea
- Follow up della patologia nodulare della tiroide

Esaminiamo le disfunzioni tiroidee: ipotiroidismo e ipertiroidismo ■

### Ipotiroidismo

**N**el paziente con ipotiroidismo, sospettato clinicamente o per riscontro di TSH sopra la norma, l'Ambulatorio Integrato fornisce:

- conferma dell'aumento del TSH
- diagnosi etiologica: per esempio con l'esame ecografico può emergere ipogenesi delle tiroide, e, molto più frequentemente, i reperti ecografici di tiroidite autoimmune, con l'immagine di una ghiandola ipoecogena disomogenea.

- inizio della terapia sostitutiva

Ma se nell'approccio iniziale al paziente ipotiroideo l'Ambulatorio Integrato ha un ruolo evidente, non altrettanto si può dire per i controlli successivi che possono essere eseguiti con presso il MMG con valutazione del TSH (se stabile) ogni 6-12 mesi.

Il ritorno allo specialista (ambulatorio di visite endocrinologiche, non Integrato) avverrà in caso di:

- gravidanza
- TSH non adeguatamente corretto e desiderio del MMG di lasciare allo specialista la correzione della terapia

Ricordiamo che mediamente vengono usate dosi di l-tiroxina di circa 1-1,5 µg/kg di peso corporeo, ma che è preferibile iniziare con dosi basse e particolare attenzione va posta negli anziani e soprattutto nei cardiopatici dove la dose iniziale dovrebbe non superare i 25 µg/die con incrementi gradualmente

E' possibile che la dose possa rimanere bassa nei soggetti con ancora buona attività tiroidea residua e gli eventuali incrementi possono variare da 12.5 a 25 µg/die, anche con posologia

giornaliera diversa per la lunga emivita della tiroxina (3) (4) (5)

Due parole sugli anticorpi antitiroidei, markers della tiroidite cronica di Hashimoto (antitireoperossidasi e antitireoglobulina, rispettivamente antiTPO e antiTG).

Sono utili per la diagnosi che può comunque essere desunta dall'associazione dell'ipotiroidismo con il caratteristico reperto ecografico della tiroidite cronica, causa di gran lunga più frequente di tale disfunzione; non danno però nessuna informazione sulla terapia che è comunque la stessa (l-tiroxina), qualunque sia la causa dell'ipotiroidismo. Ricordiamo che non è indicata, nella tiroidite cronica, la terapia corticosteroidica.

Gli anticorpi sono inutili nel follow up della malattia; è normale che persistano e comunque anche le variazioni del loro titolo non hanno influenza prognostica o terapeutica, rimanendo il TSH l'unica guida in tal senso.

La ricerca di altri marcatori di autoimmunità è indicata in poche situazioni, in particolare in soggetti molto giovani, in soggetti con altre patologie autoimmuni e ovviamente in presenza di sospetto clinico. ■

### Ipertiroidismo

**N**ell'ipertiroidismo la valutazione presso l'Ambulatorio per le Tireopatie è utile per:

- Definizione etiologica
- Valutazione dell'oftalmopatia se presente

Inizio della terapia

Sulla base della causa e della gravità dell'ipertiroidismo può seguire:

- La presa in carico del paziente fino a stabilizzazione
- Il rinvio al MMG con indicazione dei controlli da effettuare

In caso di oftalmopatia la presa in carico del paziente dipende dalla gravità del quadro e dalla necessità di terapia con corticosteroidi ad alte dosi ("boli") (6)

I successivi invii allo specialista possono essere fatti all'ambulatorio di visite endocrinologiche generali in quan-



to non è abitualmente necessario ripetere l'ecografia.

Sia l'ipotiroidismo che l'ipertiroidismo (nelle forme conclamate, non in quelle subcliniche nelle quali per definizione fT4 e fT3 sono normali) rientrano tra le patologie previste nella lista di priorità di cui parleremo successivamente ■

## Patologia nodulare tiroidea

Esaminiamo ora la patologia nodulare della tiroide, per la quale, come ricordato, l'Ambulatorio per le Tireopatie appare particolarmente indicato. L'esecuzione, nella stessa seduta, di visita, TSH e ecografia permette:

- Definizione delle caratteristiche dei noduli (ecogenicità, omogeneità, tipo di vascolarizzazione, calcificazioni, dimensioni ecc) con decisione per studio citologico
- Presa in carico del paziente per FNA (fine needle aspiration) ecoguidata
- Controlli ad intervallo indicato nella relazione conclusiva per valutare modifiche dei noduli
- Eventuale richiesta di esami aggiuntivi (per esempio calcitonina) ■

## Ambulatorio di Oncologia Tiroidea

È analogo all'Ambulatorio Integrato in quanto fornisce un pacchetto di prestazioni con ecografia ed esami, l'unica differenza è data dall'aggiunta del dosaggio della Tireoglobulina (TG) associata ad anticorpi antiTG.

È noto infatti che, se la TG ha scarso valore nella diagnostica della patologia nodulare della tiroide, al contrario è fondamentale nel follow up dei tumori differenziati della ghiandola, in particolare nei pazienti che hanno effettuato la terapia radiometabolica successivamente alla tiroidectomia totale. Oltre ai valori basali della TG, il follow up dei tumori differenziati prevede anche la valutazione della TG dopo stimolo con TSH ricombinante (test che viene programmato direttamente per i pazienti seguiti) (7) (8) v

## Ambulatorio di Malattie Metaboliche

Rivolto a pazienti con:

- Obesità
- Alterazioni del metabolismo glicidico/lipidico ■

## Ambulatorio Auxologico

Svolto in collaborazione con la Pediatria si rivolge a bambini /adolescenti con:

- Problemi di crescita e di sviluppo puberale
- Altre patologie endocrine

Se i dati auxologici indicano l'opportunità di accertamenti di II o III livello, comprendenti i test per valutazione della secrezione dell'ormone della crescita (GH), il paziente viene preso in carico. Se il deficit di GH viene confermato il nostro centro è autorizzato alla prescrizione dell'ormone.

Ricordiamo infine l'iter abituale in alcune patologie di più comune riscontro nei nostri Ambulatori ■

## Amenorrea/irsutismo

Esami di base per inquadramento di tale patologia (che sarebbe auspicabile fossero già stati eseguiti all'atto della visita):

- prolattina (PRL), ormone follicolo stimolante e luteinizzante (FSH e LH) (in fase follicolare precoce) e, in caso di irsutismo, Testosterone, Deidroepiandrosterone (DEAs), 17idrossiprogesterone plasmatici

Alla luce del dato clinico e dei suddetti esami può rendersi opportuna la presa in carico della paziente per test endocrinologici (GnRH test, ACTH test ecc) o per ulteriori approfondimenti ■

## Adenomi ipofisari

Esami basali consigliabili per la valutazione funzione ipofisaria: PRL, IGF1 (Insulin-like growth factor) cortisolo plasmatico, ormone adrenocorticotropo (ACTH), cortisolo urinario libero, fT4 (FSH LH in caso di irregolarità mestruali o in menopausa)

Alla luce del dato clinico e degli esami suddetti può rendersi opportuna la presa in carico del paziente per:

- macroadenomi con possibile indicazione chirurgica

- Per test di valutazione funzionale dell'ipofisi ■

## Patologia fosfocalcica

Esami di base consigliabili: calcemia, calciuria

Il PTH (ormone paratiroideo) come esame di II° livello da richiedere solo in presenza di: ipercalcemia/ipocalcemia (confermata) ■

## Iperensione secondaria

Esami consigliabili per valutazione basale: Metanefrine urinarie (nelle 24 ore) (9) è ialdosterone plasmatico/renina plasmatica, anche senza washout farmacologico, elettroliti, creatinina

Alla luce del dato clinico e degli esami suddetti può risultare opportuna la presa in carico del paziente ■

## Incidentalomi surrenalici

Metanefrine urinarie, cortisolo urinario libero, DEAs, aldosterone/renina plasmatici, elettroliti

Anche qui può rendersi opportuna la presa in carico del paziente per adenomi "sospetti" per dimensioni e caratteristiche radiologiche o per attività secretoria (in particolare se si sospetta un feocromocitoma) (10) ■

## Liste di priorità

Come ricordato in precedenza, sono in fase di definizione liste di priorità per alcune patologie identificate in:

Iper e ipotiroidismo conclamati  
Alterati indici di funzionalità tiroidea in gravidanza  
Sospetta insufficienza surrenalica  
Sospetto di feocromocitoma avvalorato da metanefrine sopra la norma  
Macroadenomi ipofisari  
Masse surrenaliche

Ricordiamo comunque che il personale della Sezione rimane sempre disponibile, per possibili urgenze, previo contatto telefonico (0575/255356) da parte del MMG o di qualunque altro Collega ■.

## Conclusioni

La patologia endocrina, non solo quella tiroidea, presenta elevata prevalenza nella popolazione per



cui è auspicabile identificare percorsi condivisi tra Ospedale e Territorio e creare un'organizzazione che permetta di dare al paziente la risposta più qualificata in ogni situazione. ■

#### ■ Bibliografia

1. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarbab B, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? Eur J Endocrinol 2006; 154: 633-37
2. Dorizzi R.M., Nizzoli M. Gli intervalli di riferimento in endocrinologia; il caso del TSH. RIMel 2009; 5: 52 - 61
3. Bantle JP, Dillmann WH, Oppenheimer JH et al. Common clinical indices of thyroid hormone action - J Clin Endocrinol Metab 1980 50:286
4. Saberi M, Utiger RD. Serum Thyroid hormone and thyrotropin concentrations during thyroxine and triiodothyronine therapy J Clin Endocrinol Metab 1974 39:923
5. Sawin CT, Herman T et al. A
6. Bartalena I, Marcocci C, Tanda ML et al. An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest 2005 28:469
7. Elisei R, Schlumberger A et al. Follow up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal 2009 J Clin Endocrinol Metab 94: 4171
8. Mazzaferri EL, LKloots RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions Thyroid 2000 10: 767
9. Whiting MJ, Doogue MP. Advances in biochemical screening for pheochromocytoma using biogenic amines. Clin Biochem Rev 2009 30:3
10. Mantero F, Arnaldi C Management approaches to adrenal incidentalomas Endocrinol Metab Clin 2000 29:107 ■

# LA GESTIONE DELL'INFARTO MIOCARDICO ACUTO CON SOPRAELEVAZIONE DEL TRATTO ST (STEMI) NEL SISTEMA 118 AREZZO: UN SALTO DI QUALITA'

**Dr. Massimo Mandò\*, Dr. Simone Nocentini\*,  
Dr. Roberto Nasti\*, Dr. Giovanni Falsini\*, Dr. Leonardo  
Bolognese\*, Dr. Alberto Cucchini\***

\*Centrale Operativa 118 ASL 8 Arezzo

\*Dipartimento Malattie Cardiovascolari ASL 8 Arezzo

\*Dipartimento Emergenza Urgenza ASL 8 Arezzo

## Introduzione

Con il termine di Sindrome Coronarica Acuta (SCA) si intendono alcuni quadri clinici caratteristici della fase acuta della cardiopatia ischemica. La patologia alla base è generalmente la malattia atero-trombotica coronarica, caratterizzata da placche che riducono in maniera variabile il lume della coronaria (stenosi coronarica) e le cui complicazioni sono responsabili dell'instabilità clinica con attivazione di eventi trombotici (1,2).

I quadri principali delle SCA sono classificati sulla base dell'elettrocardiogramma in :

- SCA con sopralivellamento del tratto ST (SCA - STE)

- SCA senza sopralivellamento del tratto ST (SCA-NSTE)

L'infarto miocardico acuto (STEMI: ST Elevation Myocardial Infarction) è caratterizzato dall'ostruzione persistente di una coronaria, nella maggior parte dei casi determinata dalla rottura di una placca con conseguente ap-

posizione trombotica, che determina la necrosi di una parte più o meno estesa del muscolo cardiaco.

La diagnosi si basa su alcuni elementi:

- sintomatologia dolorosa tipica: dolore oppressivo retro-sternale che può essere irradiato alle braccia, più frequentemente alla spalla e al braccio sinistro, alla mandibola, al collo, in regione epigastrica o al torace posteriormente e che si associa a fenomeni neurovegetativi come sudorazione fredda, nausea e vomito; il dolore in-



## CARATTERISTICHE DEL DOLORE TORACICO TIPICO PER GENESI ISCHEMICA CORONARICA:

1. origine non traumatica
2. età superiore a 35 anni
3. sede: tra la linea obelicale trasversale e la mandibola
4. eventuale irradiazione tipica (arti superiori, mandibola, epigastrio, regione cervicale) con o senza sintomi neurovegetali associati
5. durata superiore a 20 minuti
6. anamnesi positiva per fattori di rischio cardiovascolare maggiore (precedenti cardiovascolari, sovrappeso, tabagismo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemie, familiarità positiva)

sorge generalmente a riposo, è molto intenso e non recede con nitroderivati somministrati per via sublinguale;

- alterazioni ECG caratteristiche (tratto ST sopralivellato in 2 o più derivazioni contigue o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza);

- rialzo di enzimi miocardio-specifici con un andamento temporale tipico (precoce salita e lenta normalizzazione).

Il trattamento dell'infarto miocardico acuto deve essere più tempestivo possibile con la possibilità, se effettuato precocemente, di ripristinare il flusso coronarico e minimizzare il danno necrotico del muscolo cardiaco.

Il dolore toracico non traumatico, sintomo di allarme, può essere provocato da altre patologie cardiache ed extracardiache con le quali deve essere posta, in maniera rapida, diagno-

si differenziale.

Le affezioni che in emergenza vanno poste in diagnosi differenziale con la sindrome coronarica acuta sono elencate nella **(figura 1)**.

La terapia della Sindrome Coronarica Acuta in emergenza è rappresentata essenzialmente da:

- 1) Riperfusione miocardica:
  - a. farmacologica (fibrinolisi)
  - b. coronarica percutanea
  - c. chirurgica (CABG: Coronary Artery Bypass Graft)
- 2) Antiaggregazione farmacologica:
  - a. ASA
  - b. clopidogrel e prasugrel
  - c. inibitori Gp IIb/IIIa
- 3) Anticoagulazione farmacologica:
  - a. eparina sodica
  - b. eparine a basso peso molecolare, con particolare riguardo alla bivaluridina ed alfund-

parinux (raccomandati nelle linee guida 2009)

- 4) Vasodilatazione coronarica farmacologica con nitroglicerina
- 5) Analgesia (oppiacei)
- 6) Ossigenoterapia
- 7) Beta-blocco miocardico (in assenza di controindicazioni quali scompenso cardiaco, ipotensione arteriosa, bradicardia o bradi aritmia, anamnesi positiva per asmabronchiale)

La **fibrinolisi farmacologica** rappresenta una possibilità terapeutica di facile accessibilità, ma con alcune controindicazioni e complicazioni (**vedi figura 2**); al momento viene indicata nello STEMI come trattamento principale in alcuni casi:

- impossibilità ad eseguire PCI (procedura interventistica coronarica) entro 90 – 120 min dal primo contatto sanitario (fattore indispensabile) e: o paziente ad alto rischio con possibilità di inizio del trattamento entro le 2 h dall'esordio del dolore

La **procedura interventistica coronarica (PCI)** rappresenta la modalità di rivascularizzazione attualmente più efficace per i vari quadri clinici della sindrome coronarica acuta e può essere eseguita attraverso varie strategie riperfusive (**figura 3**):

- PCI primaria (indicazione primaria: STEMI), cioè come trattamento primario rispetto alla riperfusione con fibrinolitico
- PCI di salvataggio o "rescue", come terapia che segue una fibrinolisi non riuscita
- PCI eseguita in timing diversi a seconda del profilo di rischio del paziente (indicazione principale: SCA-NSTE):

### DOLORE TORACICO: IPOTESI DIAGNOSTICHE CLINICHE

No ipotensione o shock, no EPA, no turgore giugulare	➔	Possibile SCA
Ipotensione o shock, no EPA, no turgore giugulare	➔	Dissecazione aortica IMA con ipertono vagale
Ipotensione o shock con EPA	➔	Shock cardiogeno
Ipotensione o shock con turgore giugulare	➔	Pnx iperteso - Tamponamento cardiaco - Embolia polmonare - IMA VDx
P.A. normale o aumentata, con EPA	➔	Insufficienza acuta ventricolo sx
P.A. normale o aumentata, con turgore giugulare	➔	Versamento pericardico

**Figura 1**

Legenda: EPA: edema polmonare acuto - SCA: sindrome coronarica acuta - IMA: infarto miocardico acuto - VDx: ventricolo destro - P.A.: pressione arteriosa

## Controindicazioni alla trombolisi

- Pregressa emorragia cerebrale
- Ictus o altri episodi cerebrovascolari scuti da meno di 5 mesi
- Trauma o neoplasia del SNC
- Recente intervento di chirurgia maggiore o trauma maggiore nell'ultimo mese
- Emorragia interna in atto
- Dissecazione aortica o aneurisma
- Patologie note della coagulazione od uso di dicumarilici

- Ipertensione arteriosa severa non controllata
- Ulcera peptica attiva o varici esofagee attive
- Diatesi emorragica o uso corrente di anticoagulanti
- RCP prolungata (>2 minuti)
- Oftalmopatie emorragiche

**Figura 2**

Legenda: SNC: sistema nervoso centrale - RCP: rianimazione cardio-polmonare

nello specifico più elevato è il rischio di eventi avversi e più precoce deve essere la PCI, fino ad una vera e propria sovrapposizione con lo STEMI

Data la sua natura di patologia tempo-dipendente, lo STEMI, beneficia di tutti quegli aspetti organizzativi che tendono a ridurre, se non ad eliminare, il cosiddetto "ritardo evitabile", rappresentato da:

- 1) tempo intercorso dalla comparsa del dolore toracico alla richiesta di soccorso
- 2) tempo intercorso dalla richiesta di soccorso al primo contatto sanitario
- 3) tempo intercorso dal primo contatto sanitario all'esecuzione ed all'interpretazione di un ECG 12 derivazioni
- 4) tempo intercorso dalla diagnosi di STEMI alla PCI primaria, che comprende:

- attivazione personale laboratorio di emodinamica interventistica
- trasporto del paziente al laboratorio di angiografia (Cath-Lab)
- tempo per la procedura fino alla rivascolarizzazione.

Il trattamento ottimale dello STEMI, patologia "principe" tra le affezioni cosiddette "tempo-dipendenti", si basa quindi sulla attuazione di un sistema di risposta sanitaria di emergenza che realizza una rete territoriale ed interospedaliera facente capo ad un servizio di Emodinamica Interventistica Cardiologica in grado di es-

eguire una rivascolarizzazione percutanea 24h/24h secondo un sistema integrato denominato "hub & spoke". Tale sistema richiede:

- chiara definizione delle aree geografiche interessate
- adozione di protocolli che producono una diagnosi iniziale ed una precoce stratificazione del rischio, unitamente al precoce trattamento del paziente
- sistema efficiente di soccorso sanitario territoriale in grado di centralizzare il paziente in tempi utili da tutto il territorio provinciale
- rete dei Pronto Soccorso aziendali
- laboratorio angiografico per la riper-

fusione coronarica 24h/24h con i requisiti richiesti per la rivascolarizzazione "primaria"

- presenza di reparti di Unità Coronariche per la successiva degenza del paziente

Il Dipartimento Emergenza Urgenza, costituito dalla Centrale Operativa 118 e dai Pronto Soccorso aziendali, ha 2 obiettivi fondamentali nei confronti del paziente con dolore toracico non traumatico:

- valutare ed evidenziare se la sintomatologia possa avere una origine miocardica coronarica ischemica
- stratificare il profilo di rischio del paziente per eventi avversi, compresa la morte coronarica improvvisa.

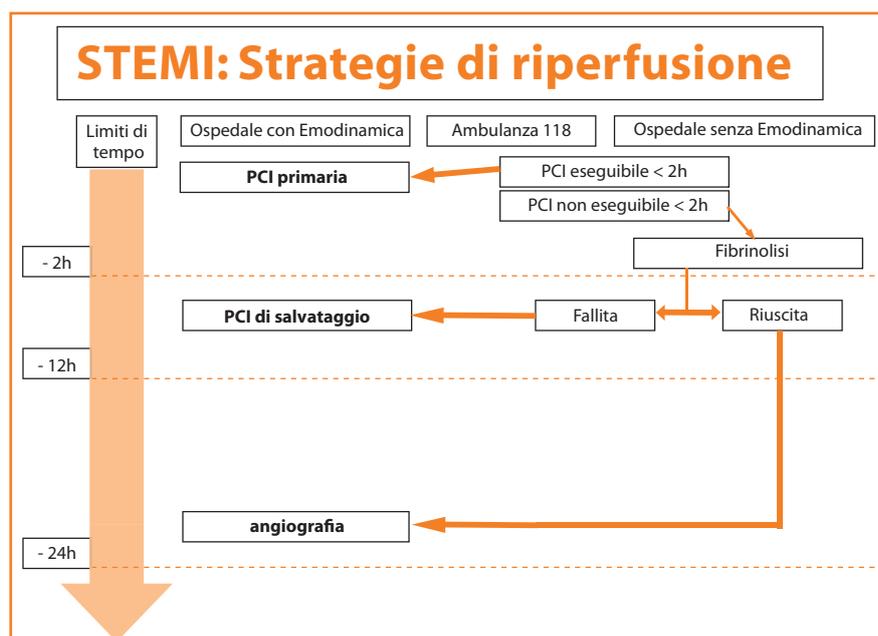
Ciò avviene tramite l'utilizzo delle "armi" diagnostiche a disposizione per ogni livello di soccorso e tenendo conto del concetto di "continuità assistenziale" del paziente tra territorio, Pronto Soccorso e Unità Operative Intensive ed Interventistiche del Dipartimento di Malattie Cardiovascolari.

Strumento Applicabilità

1° step: Clinica 118 e Pronto Soccorso  
2° step: ECG 12 derivazioni 118 e Pronto Soccorso

3° step: TIMI Risk Score 118 e Pronto Soccorso

4° step: Biomarkers specifici di necrosi miocardica Pronto Soccorso



**Figura 3**



Strumento	Applicabilità
1° step: Clinica	118 e Pronto Soccorso
2° step: ECG 12 derivazioni	118 e Pronto Soccorso
3° step: TIMI Risk Score	118 e Pronto Soccorso
4° step: Biomarkers specifici di necrosi miocardica	Pronto Soccorso

Il 1° step di stratificazione del rischio è clinico ed è rappresentato dalla visita ed anamnesi, con rilievo della tipicità del dolore toracico e della stabilità clinica del paziente.

Il 2° step di stratificazione è rappresentato dall'ECG 12 derivazioni la cui interpretazione, grazie alla possibilità di trasmissione in telemedicina, può essere ottenuta fin dal territorio anche nei casi in cui il soccorso non è medicalizzato. In particolare occorre sottolineare come la collaborazione tra equipe territoriale e cardiologo presente in UTIC Arezzo o Valdarno sia essenziale per trasferire immediatamente al Cath Lab anche quei casi di ST sotto livellato, ma con profilo di rischio elevato per il paziente.

Il 3° step della stratificazione del rischio è rappresentato dall'applicazione del TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Risk Score per STEMI (**figura 4**)

Il 4° step di stratificazione del rischio viene eseguito in Pronto Soccorso, in particolare nei pazienti con ECG non significativo per SCA-STE, tramite il dosaggio seriato dei markers miocardio-specifici ed in particolare della troponina T; questi pazienti, che possono anche presentare ECG non significativo per SCA, vengono classificati come SCA-NSTE nei quadri clinici di:

- UA (angina instabile): troponina T negativa (< 0.1 mg/dl)
- NSTEMI: troponina T positiva (> 0.1 mg/dl) ■

### Materiali e metodi procedura operativa

Dal 1 luglio 2008 è iniziata una stretta collaborazione tra i Dipartimenti aziendali di Emergenza Urgenza e Malattie Cardiovascolari, ed in particolare tra C.O. 118, laboratorio di Emodinamica (Cath-Lab) e UTIC ASL 8 (Arezzo e Valdarno), incentrata sul-

la possibilità di trasmissione in telemedicina dell'ECG 12 derivazioni eseguito sul territorio al paziente con dolore toracico non traumatico e dalla collaborazione decisionale del personale sanitario di 118 e Pronto Soccorso con il cardiologo presente nelle UTIC.

In tale data infatti è stata resa esecutiva a livello aziendale una procedura operativa applicata a qualsiasi dolore toracico non traumatico (indicazione OMS: "compreso tra l'ombelico e la bocca") che afferisca alle strutture del Dipartimento Emergenza Urgenza (C.O. 118 e Pronto Soccorso ASL 8). Il trattamento del paziente colpito da dolore toracico non traumatico ed in particolare da sindrome coronarica acuta si avvale di varie **strutture e tecnologie a disposizione della ASL8**:

- Centrale Operativa 118 in grado di coordinare il soccorso sanitario territoriale
- sistema di mezzi di soccorso che presidiano il territorio provinciale e che fungono da anello diagnostico e terapeutico di 1° approccio al paziente

- sistema di Pronto Soccorso ospedalieri in rete con il sistema 118

- sistema di telecardiologia per la trasmissione dei tracciati ECG 12 derivazioni e la sua interpretazione da parte del personale medico della U.O. Cardiologia e dell'U.O. Centrale Operativa 118 (monitor-defibrillatori Lifepak 12 Medtronic® sulle ambulanze 118 – LifeNet RS Medtronic® in C.O. 118 e nelle UTIC Arezzo e Valdarno) (**figura 5**)

- laboratorio analisi aziendale
- Cath-Lab o laboratorio di Emodinamica (Ospedale S. Donato di Arezzo)
- reparti UTIC (Arezzo e Valdarno) per la successiva gestione del paziente modello organizzativo della rete interospedaliera e territoriale ("hub and spoke") risulta applicabile all'intera provincia di Arezzo in ragione della centralità sul territorio provinciale della città di Arezzo e della possibilità di trasferire al laboratorio di Emodinamica Interventistica (Cath-Lab) il paziente con STEMI da ogni zona della Provincia entro 90-120 minuti dal contatto sanitario con l'ambulanza 118 o il

## TIMI RISK SCORE - STEMI

CRITERI	PUNTEGGIO
• PAS < 100 mmHg.	3
• Età > 75 anni	3
• Età 65 - 75 anni	2
• FC > 100 b/min	2
• Killip 2 - 4	2
• Peso > 67 kg	1
• Diabete o Ipertensione o Angina	1
• ST1, BBsx nuova insorgenza	1
• Tempo inizio terapia > 4 ore	1

Un punteggio > 5 indica un rischio elevato

**Figura 4**





**Monitor-defibrillatore  
Lifepak 12 in ambulanza 118**



**PC LifeNet in C.O. 118 e UTIC**

**Figura 5**

Pronto Soccorso (come previsto dalle linee guida internazionali) (figura 6 e 7). Inoltre il laboratorio di Emodinamica di Arezzo risponde ai requisiti previsti a livello internazionale per l'esecuzione di PCI primaria. Esiste inoltre un protocollo interdipartimentale che consente il trattamento condiviso del paziente tra DEU e Dipartimento Malattie Cardiovascolari ("Progetto per l'implementazione della rete integrata aziendale per il trattamento dell'infarto miocardico acuto") (3).

L'approccio al Dipartimento di Emergenza Urgenza da parte del paziente con dolore toracico non traumatico può avvenire in vario modo (5):

- 1) presentazione, spontanea o dopo contatto con il medico Curante, del paziente ad un Pronto Soccorso Ospedaliero: tale approccio consente una pronta diagnosi di STEMI, ma si realizza poi un ritardo evitabile nell'organizzazione del trasferimento presso il laboratorio di Emodinamica
- 2) chiamata, diretta o dopo contatto con il medico Curante, al 118 con soccorso territoriale, esecuzione di ECG 12 derivazioni, sua interpretazione e, in caso di STEMI, trasferimento diretto al Centro Hub di Emodinamica interventistica (si saltano quindi dei passaggi organizzativi e si elimina o minimizza il ritardo evitabile).

Occorre prendere in considerazione 2 eventualità che configurano 2 quadri organizzativi differenti: 1. La **procedura per la gestione del paziente con dolore toracico soc-**

**corso dalla Centrale Operativa 118 e positivo per STEMI** prevede alcuni passaggi (figura 8):

- **Allerta al sistema di emergenza sanitaria territoriale:**

- conoscenza del numero unico dell'emergenza sanitaria 118 e del suo utilizzo

- collaborazione con il personale 118 durante l'intervista telefonica

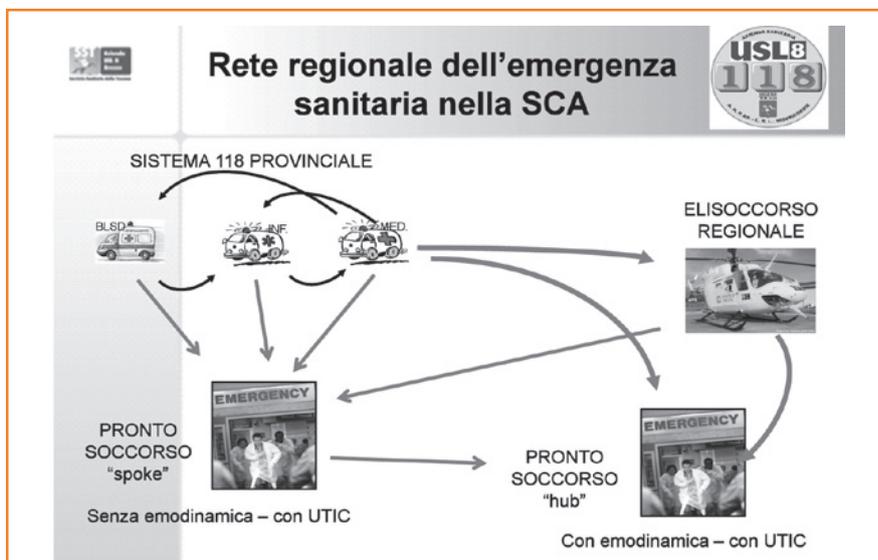
- **Dispatch della Centrale Operativa 118:**

- codifica colore e di patologia (C2 rosso) in caso di dolore toracico tipico

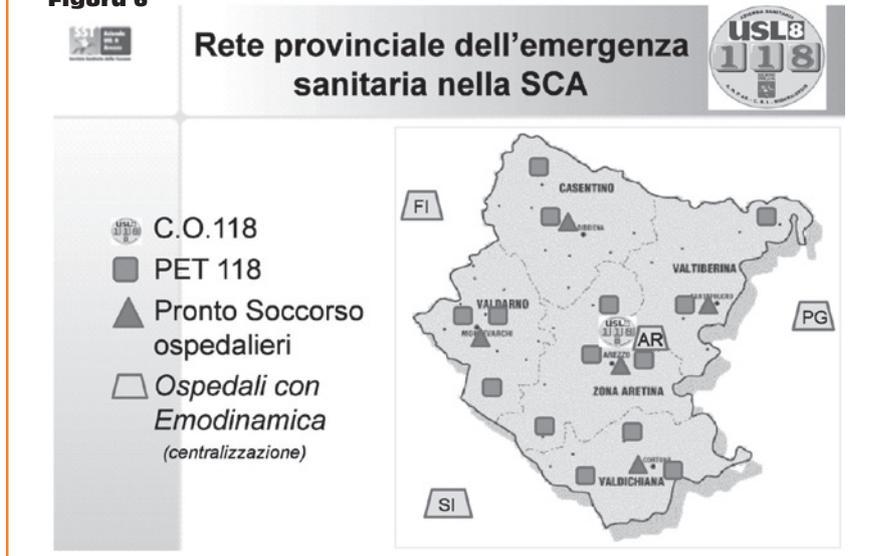
- riconoscimento del luogo di provenienza della chiamata di soccorso

- **Invio sul posto di un mezzo 118 con sanitario a bordo:**

in mancanza di tale tipologia di mezzo di soccorso perchè impegnato in altra richiesta, la Centrale Operativa 118 può inviare mezzo senza sanitario, il quale ha ovviamente solo la possibilità di invio in C.O. 118 dei parametri del paziente e del tracciato ECG 12 derivazioni, senza prevedere il colloquio diret-



**Figura 6**



**Figura 7**



	<b>vantaggi</b>	<b>svantaggi</b>
<b>Paziente soccorso dalla Centrale Operativa 118</b>	riduzione di alcuni passaggi che configurano il ritardo evitabile	minori possibilità strumentali di diagnostica differenziale e conseguente terapia
<b>Paziente che accede al Pronto Soccorso (spontaneamente o dopo contatto con medico curante)</b>	maggiori possibilità strumentali di diagnostica differenziale e terapia	aumento significativo del ritardo evitabile

to tra il cardiologo ed il personale soccorritore avanzato (tale colloquio avviene tra cardiologo e personale sanitario della C.O. 118 che dispone successivamente in merito alla diagnosi ECG effettuata) (6)

**• Valutazione del paziente ed esecuzione di ECG 12 derivazioni:**

- anamnesi del paziente e/o dei familiari

- visita del paziente (approccio sanitario avanzato ABCDE secondo linee guida ALS - Advanced Life Support)

- esecuzione di ECG 12 derivazioni entro un massimo di 10 minuti dall'arrivo sul target

- diagnostica differenziale: essenzialmente clinica di fronte ad un ECG non significativo per SCA (fig. Saade)

**• Trasmissione del tracciato ECG tramite il sistema di telecardiologia** (LP 12 - LifeNet RS) secondo procedura specificata in apposito protocollo (PROCEDURA TRASMISSIONE PARAMETRI STRUMENTALI ED ECG DA AMBULANZA IN C.O.118)

**• Colloquio tra cardiologo e sanitario sul posto con condivisione del trattamento del caso:**

a. conferma od esclusione da parte dello specialista cardiologo della necessità di centralizzazione in Emodinamica (allora si concorda il trattamento specifico del caso ed il trasferimento in Pronto Soccorso di riferimento di Presidio Ospedaliero dotato di UTIC)

b. gestione del paziente da parte del sanitario 118 (medico e/o infermiere) secondo gli specifici protocolli di trattamento. In particolare utilizzo delle procedure secondo linee guida ALS con il seguente approccio farmacologico condiviso con il cardiologo:

• MANO (morfina - ASA - nitrati - ossigeno):

1) Morfina: 1 fiala 1 mg diluita in 10 cc

soluzione fisiologica - boli di 2 cc alla volta

2) ASA: Aspirina 300 mg per os o aceti- lato di lisina (Flectadol) 500 mg endovena (attenzione ai pazienti allergici)

3) Nitrati: nitroglicerina 1 compressa sublinguale o nitroglicerina endovena 5 mg in 100 cc soluzione fisiologica (attenzione ai pazienti ipotesi o quelli con interessamento del ventricolo destro)

4) Ossigenoterapia ad alti flussi (se la saturazione % O<sub>2</sub> < 95% in aria ambiente)

• Eparina sodica bolo endovena da 3000 - 5000 UI

• Clopidogrel per os 300 mg: 1 - 3 compresse

• Beta-bloccante (solo per medico 118): metoprololo 5 mg endovena (ripetibili)

• Altri farmaci per la gestione delle complicazioni eventuali (morte cardiaca improvvisa, aritmie ipocinetiche, shock cardiogeno, aritmie ipercinetiche, ecc..)

c. nei casi in cui non sia materialmente possibile raggiungere il Cath-Lab entro i 90 - 120 minuti dal contatto sanitario ed il dolore toracico sia presente da meno di 2 h è indicata, dopo colloquio con cardiologo ed esclusione della presenza di controindicazioni, la somministrazione da parte del medico 118 di fibrinolitico (nello specifico tenecteplase per la possibilità di somministrazione in bolo unico e.v. (in caso di fibrinolisi la dose fissa di clopidogrel per os è 300 mg)

**• Se non sussistono i criteri per la centralizzazione del paziente con SCA si dispone per il ricovero in UTIC:** occorre quindi trasportare il paziente in Pronto Soccorso di ospedale con UTIC.

**• Se sussistono le indicazioni al trasferimento ("centralizzazione") del paziente al laboratorio di Emodinamica Arezzo:** esecuzione del trasporto da parte della stessa equipe intervenuta sul territorio, senza accesso in Pronto Soccorso (durante il tragitto possibilità di terapia condivisa tra sanitario in ambulanza e cardiologo)

**• Esecuzione 24h/24h e 7g/7g di procedura interventistica coronarografica** (PCI primaria con o senza stenting) da parte del personale U.O. Cardiologia Arezzo secondo procedure interne al servizio di Emodinamica Interventistica dell'U.O. Cardiologia di Arezzo

• Trasferimento del paziente in posto letto UTIC delle U.O. Cardiologia Arezzo o Valdarno, secondo modalità condivise (indicazioni e modalità di trasferimento) tra le U.O. del Dipartimento di Malattie Cardiovascolari e con la U.O. Centrale Operativa 118.

**2. La procedura per la gestione del paziente con dolore toracico soccorso in Pronto Soccorso ASL 8 e positivo per STEMI prevede (figura 9):**

**• Triage di Pronto Soccorso:**

a. codifica colore (giallo - rosso) in caso di dolore toracico non traumatico

b. parametri del paziente

**• Valutazione del paziente ed esecuzione di ECG 12 derivazioni:**

a. anamnesi del paziente e/o dei familiari

b. visita del paziente (approccio sanitario avanzato: ABCDE)

c. esecuzione di ECG 12 derivazioni entro un massimo di 10 minuti dall'arrivo in P.S.

d. diagnostica differenziale strumentale in caso di ECG non significativo per SCA



## PROCEDURA GESTIONE SCA 118 ASL 8

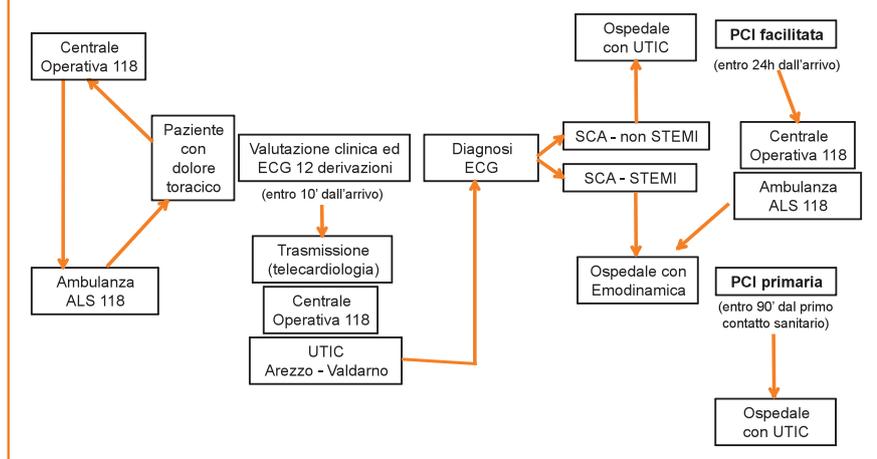


Figura 8

### • Refertazione del tracciato ECG eventuale consulenza cardiologica

### • Condivisione cardiologo - medico Pronto Soccorso sul trattamento del caso:

- gestione del paziente secondo gli specifici protocolli di trattamento (gli stessi utilizzati dalla C.O. 118).

- contatto con il cardiologo in servizio in UTIC Arezzo o direttamente con il cardiologo interventista in servizio attivo o reperibile per condividere l'indicazione alla procedura PCI

• nei casi in cui non sia materialmente possibile raggiungere il Cath Lab entro i 90 - 120 minuti dal contatto sanitario ed il dolore toracico sia presente da meno di 2 h è indicata, dopo consulenza cardiologica ed esclusione della presenza di controindicazioni, la somministrazione di fibrinolitico (alteplase o rt-PA da somministrare secondo protocolli usuali, cioè in 90') (in caso di fibrinolisi la dose fissa di clopidogrel per os è 300 mg)

• **Se non sussistono i criteri per la centralizzazione del paziente con SCA si dispone per il ricovero in UTIC:** in caso di Presidio ospedaliero senza UTIC occorre trasportare il paziente in Presidio Ospedaliero con UTIC mediante attivazione trasporto secondario tramite C.O. 118.

• **Se sussistono le indicazioni per il trasferimento ("centralizzazione") del paziente al laboratorio**

**di Emodinamica Arezzo:** esecuzione del trasporto secondario immediato da parte di equipe 118 della Postazione di Emergenza Territoriale attivata dalla C.O. 118 dopo fax di richiesta di trasferimento (durante il tragitto possibilità di terapia condivisa tra sanitario in ambulanza e cardiologo)

• **Esecuzione 24h/24h e 7g/7g di procedura interventistica coronarografica** (PCI primaria con o senza stenting) da parte del personale U.O. Cardiologia Arezzo secondo procedure interne al servizio di Emodinamica Interventistica dell'U.O. Cardiologia di Arezzo

• **Trasferimento del paziente in posto letto UTIC** delle U.O. Cardiolo-

gia Arezzo o Valdarno, secondo modalità condivise (indicazioni e modalità di trasferimento) tra le U.O. del Dipartimento di Malattie Cardiovascolari e con la U.O. Centrale Operativa 118.

In caso di mancata possibilità di trasmissione in telemedicina del tracciato ECG 12 derivazioni e di colloquio con il cardiologo il personale sanitario è tenuto comunque all'applicazione del protocollo (figura 10).

Di ciascuna sindrome coronarica acuta soccorsa dal sistema 118 od in Pronto Soccorso, con ECG positivo per sopraelevazione del tratto ST, è stata redatta apposita scheda informatica su database specifico presente rispettivamente nei software gestionale della Centrale Operativa 118 e dei Pronto Soccorso ASL 8. ■

## Risultati

Nella provincia di Arezzo ogni anno la ASL 8 presta soccorso e cura a circa 700 pazienti con sindrome coronarica acuta.

Il laboratorio di emodinamica del Dipartimento Cardiovascolare ASL 8 dal 2005 ogni anno esegue circa 550 procedure interventistiche in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta: di queste 210 circa sono procedure "primarie" effettuate in pazienti con STEMI (figura 11).

Di tutte le sindromi coronariche acute che vanno incontro a PCI nel corso degli anni dal 2005 al 2009 è progressivamente incrementata la percentuale

## PROCEDURA GESTIONALE SCA DA P.S. ASL 8

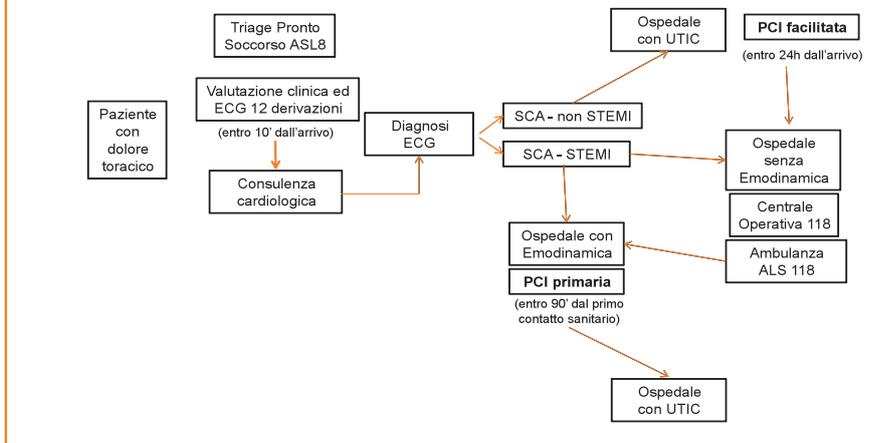
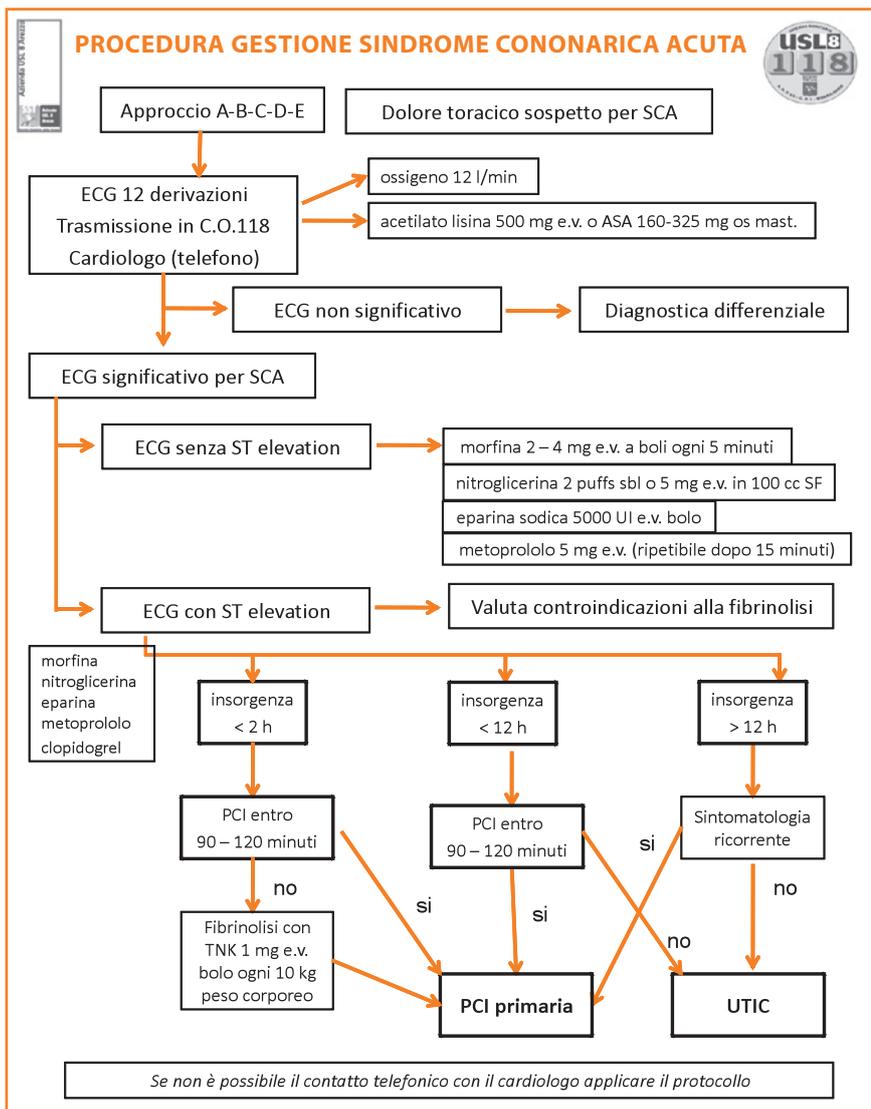


Figura 9





**Figura 10**

di coloro che fanno riferimento al numero unico di emergenza 118 per il soccorso, con una significativa riduzione dei tempi di soccorso rispetto a quei pazienti che si recano dal Curante

o direttamente al Pronto Soccorso (figura 12). I dati sul ritardo evitabile hanno mostrato i vari elementi sui quali è possibile incidere per "guadagnare

tempo" e quindi "risparmiare muscolo cardiaco" in caso di sindrome coronarica acuta (figura 13 e 14).

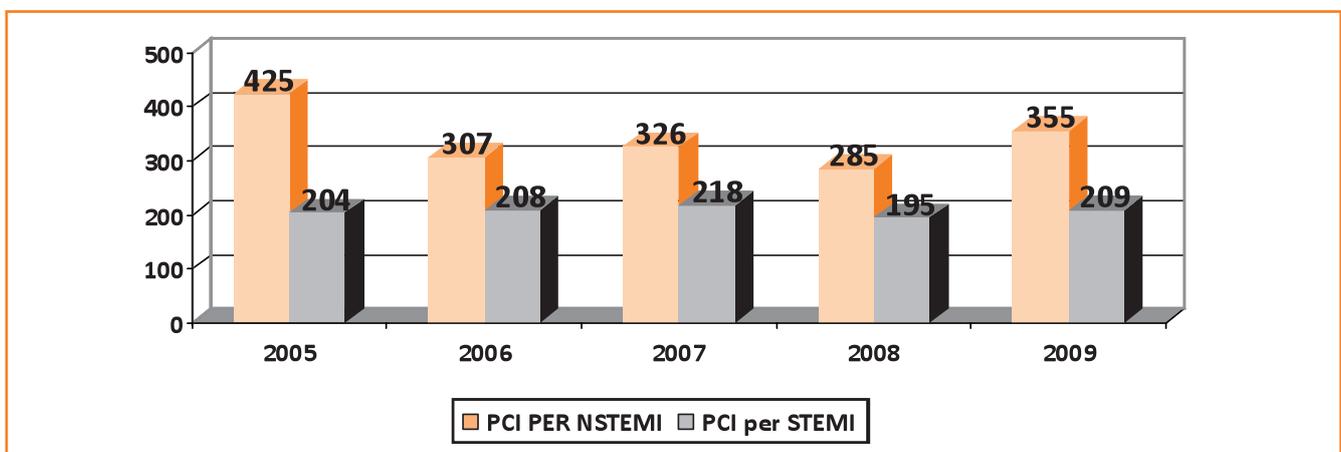
Se il paziente con STEMI viene soccorso dal sistema 118, giunge prima alla PCI primaria con buone tempistiche sia nel soccorso/trasporto che nell'effettuazione della procedura interventistica coronarica, ma ancora un'importantissima percentuale del ritardo viene "spesa" dal paziente nel decidere se è opportuno chiedere aiuto, se si deve chiamare il 118, oppure se conviene recarsi dal Curante oppure al Pronto Soccorso più vicino.

Quando il paziente con dolore toracico da STEMI si reca spontaneamente dal Curante e/o direttamente al Pronto Soccorso ASL8, i tempi si allungano in maniera significativa e percentualmente si incrementano le tempistiche del soccorso/trasporto al Cath Lab. ■

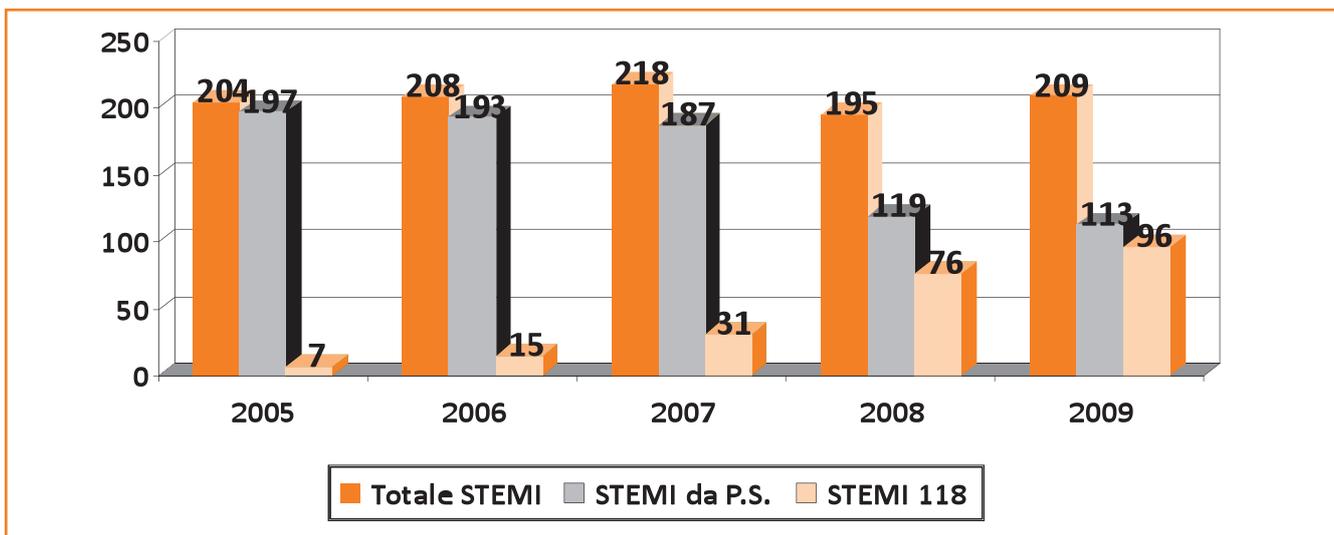
## Conclusioni

Lo scopo principale dello sviluppo della "rete" di soccorso al paziente con SCA è quello di perseguire il principio di equità sanitaria tra tutti i cittadini della provincia colpiti da dolore toracico non traumatico.

Il sistema di emergenza 118 fin dall'istituzione del laboratorio di Emodinamica di Arezzo (inaugurato nel giugno 2002) ha iniziato a collaborare con la Cardiologia per la centralizzazione del paziente con STEMI, ma fino al 2008 la possibilità di accedere direttamente al trattamento con PCI aveva minori margini di sicurezza diagnostica, soprattutto perché si affidava unicamente alla capacità del medi-



**Figura 11:** Relazione tra le PCI eseguite per NSTEMI e quelle primarie per STEMI



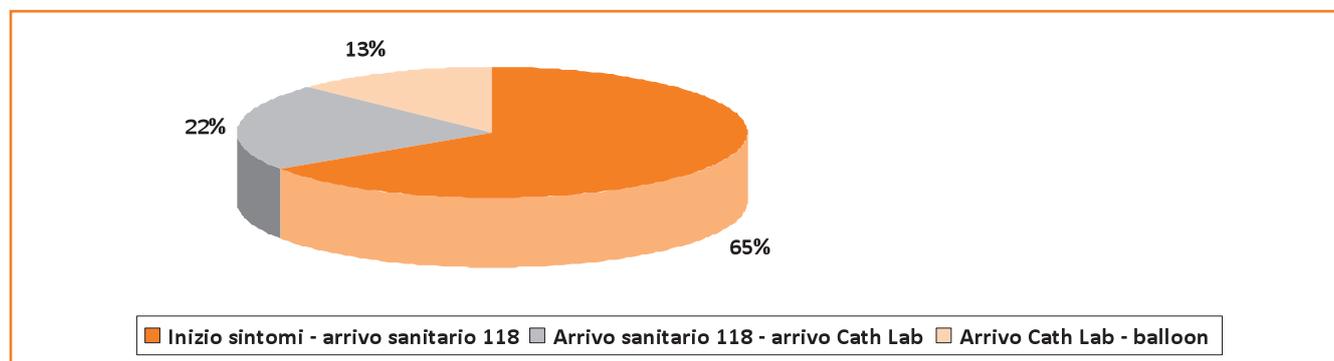
**Figura 12:**

Relazione tra gli STEMI soccorsi dal sistema 118 con immediata centralizzazione in Emodinamica e quelli che hanno fatto un accesso al Pronto Soccorso

co 118 di riconoscere e trattare in maniera adeguata la SCA senza supporto tecnologico e possibilità di comunicazione con lo specialista ospedaliero. Ciò, unitamente alla non perfetta definizione (tramite una procedura specifica) di un percorso specifico per

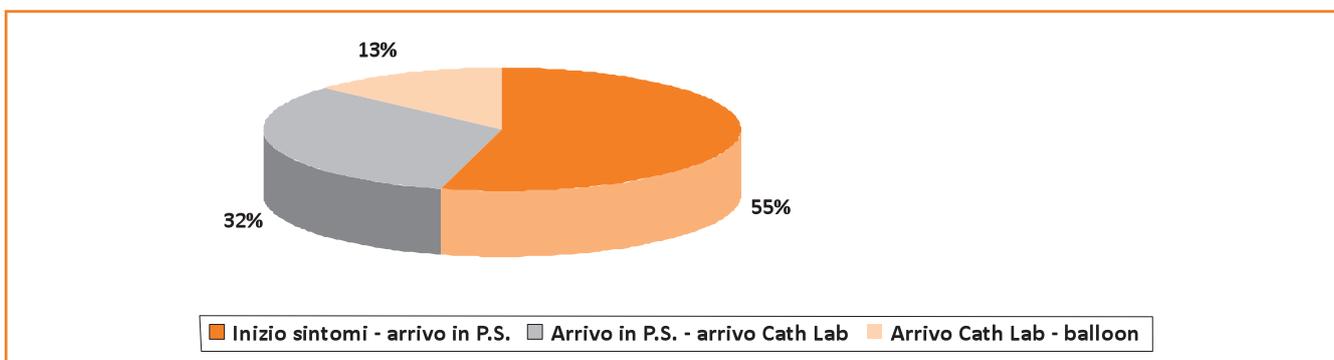
il paziente, determinava un ridotto numero di pazienti con dolore toracico ed evidenza di STEMI direttamente centralizzati in Emodinamica Arezzo. Inoltre la mancanza di una procedura dipartimentale per la gestione della sindrome coronarica acuta, sul-

la base delle linee guida internazionali vigenti (1) e delle linee di condotta sanitaria ALS su paziente critico (3), poteva creare una disparità di trattamento e gestione dei pazienti nelle diverse realtà territoriali della provincia di Arezzo.



**Figura 13:**

Distribuzione percentuale delle tempistiche che si sommano nel cosiddetto "ritardo evitabile" dei pazienti soccorsi dal sistema 118



**Figura 14:**

Distribuzione percentuale delle tempistiche che si sommano nel cosiddetto "ritardo evitabile" dei pazienti che hanno avuto accesso in Pronto Soccorso



Negli ultimi 10 anni nella provincia di Arezzo il trattamento della SCA, e dello STEMI in particolare, ha subito un drastico miglioramento raggiungendo i livelli di eccellenza sia a livello regionale che nazionale. Questo è stato possibile grazie alle migliori tecnologie introdotte e soprattutto alla costituzione di un sistema "hub and spoke" in rete per il soccorso alla SCA in tutto il territorio provinciale.

Dal 2007 una delle finalità regionali ed aziendali è stata la costituzione di "reti" integrate per il soccorso a 3 grandi tipologie di emergenza: la SCA, lo stroke ed il trauma maggiore.

Anche il Dipartimento Emergenza Urgenza ASL 8 ha raccolto l'invito ed ha portato accorgimenti tecnologici e formativi che hanno consentito fin dal 2008 un miglioramento dei risultati nel soccorso al paziente con sindrome coronarica acuta.

Occorre comunque fare alcune considerazioni:

- Il sistema 118 a partire dal 2005 ha iniziato un trend positivo di qualità in campo di soccorso al paziente con dolore toracico, cioè è sempre più stato in grado di gestire la STE-SCA secondo gli standard e le linee guida internazionali, con la capacità di centralizzazione diretta al Cath-Lab e con miglioramento importante di prognosi sia in termini di sopravvivenza che di qualità di vita.

- Il sistema 118 nel 2009 è riuscito a soccorrere circa 1/3 degli STEMI che si verificano annualmente in provincia; questo significa che ancora tanto si deve fare in termini di sensibilizzazione della popolazione sul comportamento da seguire in caso di dolore toracico, come dimostra la tuttora ampia percentuale del ritardo evitabile costituita dall'attesa prima della chiamata al 118 in caso di dolore toracico non traumatico ("time is muscle"), senza recarsi dal medico Curante o spontaneamente in Pronto Soccorso.

- Le SCA soccorse dal sistema 118,

quando fin dal territorio sono subito individuate come STEMI, arrivano prima alla PCI, ovunque si trovino al momento dell'inizio della sintomatologia; ciò migliora la prognosi del paziente e riduce le complicazioni che seguono a distanza in pazienti con cardiopatia ischemica cronica

- La formazione specifica effettuata fin dal 2007 al personale sanitario e soccorritore 118 ha portato ad un incremento della capacità di centralizzazione in Emodinamica; quindi anche il solo fatto di aver puntualizzato su questo argomento la formazione annuale specifica dei sanitari 118 è stato in grado di migliorare i dati

- La teletrasmissione della traccia ECG 12 derivazioni fin dal territorio e la possibilità di istituire un colloquio diretto tra i sanitari 118 e lo specialista cardiologo, oltre ad avere ulteriormente incrementato il numero di STEMI centralizzati, ha reso notevolmente più sicuro e specifico il sistema di soccorso al paziente con SCA e con STEMI in particolare; ha quindi consentito un salto qualitativo nella capacità di diagnosi della SCA, nell'individuazione del migliore trattamento per lo specifico caso ed infine nella possibilità di portare il paziente al presidio ospedaliero più adatto al trattamento della patologia miocardica acuta.

- Lo sviluppo e la conoscenza operativa della rete della SCA hanno contribuito anche ad un miglioramento della gestione degli STEMI che comunque hanno avuto un accesso in Pronto Soccorso

Purtroppo i dati ci riferiscono anche che i pazienti con dolore toracico non traumatico e che viene annoverato come STEMI appena eseguito l'ECG 12 derivazioni, ancora troppo spesso fanno riferimento al Pronto Soccorso dell'ospedale zonale senza allertare il 118. Quest'ultimo infatti, in caso di positività per STEMI, è l'unico strumento in grado di trasferire il paziente al laboratorio di Emodinamica con

tempistiche precoci.

Infine occorre ricordare che in tema di emergenza, e soprattutto di patologie tempo-dipendenti quali la SCA, niente può essere ottenuto se non si uniscono le professionalità e l'organizzazione di tutte le componenti interessate nel soccorso. Nello specifico la grande collaborazione tra Dipartimenti di Emergenza Urgenza e Malattie Cardiovascolari è stata l'arma vincente per ottenere quel salto di qualità in grado di incidere profondamente nella prognosi del paziente. ■

#### ■ Bibliografia

1. ESC Guidelines 2008: Trattamento dell'infarto miocardico acuto nei pazienti con sopraslivellamento persistente del tratto ST alla presentazione. Committee for Practice Guidelines of European Society of Cardiology
2. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2009;54;2205-2241
3. "Progetto per l'implementazione della rete integrata aziendale per il trattamento dell'infarto miocardico acuto" - protocollo interdipartimentale ASL 8 per il trattamento condiviso del paziente con infarto miocardico acuto tra Dipartimento Emergenza Urgenza e Dipartimento Malattie Cardiovascolari
4. 2005 American Heart Association Guidelines for CPR and ECC. Edizione italiana. 2007
5. Procedura per la gestione del paziente con dolore toracico non traumatico. Procedura codice PG/DEU/27 - Dipartimento Emergenza Urgenza - ASL 8 Arezzo
6. Procedura trasmissione parametri strumentali ed ECG da ambulanza in C.O. 118. Procedura cod PG/CO118/201 - Centrale Operativa 118 - ASL 8 **Arezzo**

# MORTE CARDIACA IMPROVVISA: il progetto "AREZZO CUORE"

Dr. Massimo Mandò\*, Dr. Leonardo Bolognese\*,  
Dr. Aureliano Fraticelli\*, Dr. Simone Nocentini\*,  
Inf. Marco Gennai\*

\*Centrale Operativa 118 ASL8 - §Dipartimento Malattie Cardiovascolari ASL8

Per morte improvvisa si intende un decesso "naturale" che avvenga in maniera imprevista o comunque inaspettata, in modo istantaneo, o comunque entro un'ora dall'eventuale comparsa di segni e sintomi premonitori. E' importante segnalare come tale condizione può realizzarsi non solo in soggetti già portatori di patologie cardiache note e croniche, che rimangono in ogni caso i più a rischio, ma anche in individui che non hanno mai denunciato sintomi di allarme e dove l'arresto cardiaco può rappresentare l'esordio di una patologia fino ad allora ignota. Per questo si chiama Morte Cardiaca Improvvisa (M.C.I.), per sottolineare il carattere repentino e spesso non prevedibile dell'evento. Nei paesi industrializzati la morte improvvisa rappresenta in Italia una delle principali cause di mortalità. L'incidenza totale è circa 1/1000 abitanti/anno (40000/50000 nuovi eventi ogni anno) nella fascia di età tra 20 e 75 anni. Su base ISTAT del 2001 la Morte Improvvisa rappresenterebbe il 10% della mortalità totale. Studi autoptici e non autoptici internazionali hanno rilevato come almeno nell'85% dei casi la causa è costituita da una patologia cardiaca e in almeno un terzo di questi casi la Morte Improvvisa rappresenta la prima, unica ed ultima manifestazione clinica correlata alla presenza di patologia coronarica. La "Società Italiana Sistemi 118" ha avviato una raccolta omogenea dei dati sull'arresto cardiaco extraospedaliero. Lo studio è

condotto in buona parte dai servizi di Emergenza Territoriale "118" che hanno aderito all'iniziativa utilizzando una scheda di rilevazione unitaria e condivisa. Dalle rilevazioni delle Centrali 118 interessate (studio 2006) sono emersi alcuni dati: l'età media risulta essere 70,6 anni per il sesso maschile e 79,0 per quello femminile, il sesso maggiormente interessato è stato quello maschile coinvolto nel 60% dei casi. I testimoni dell'arresto cardiaco sono stati per la maggior parte gli astanti (73% dei casi). Nel 22% dei casi al primo elettrocardiogramma eseguito sul posto era documentata la presenza di un'aritmia cardiaca fatale (fibrillazione ventricolare, "F.V.") correggibile con l'applicazione di uno shock elettrico al torace ("defibrillazione"). Il ritorno alla circolazione spontanea (R.O.S.C.) si è verificato nel 20% dei casi (survived event) e la percentuale complessiva di sopravvivenza all'ammissione all'ospedale è stata del 16%, mentre i pazienti che sono usciti "vivi" erano appena il 5%!

Ad Arezzo, compresa l'intera Provincia, si contano ogni anno circa 350 arresti cardiaci, con un'incidenza prevalente per le aree urbane. Il Sistema di Emergenza 118 esegue un trattamento di rianimazione avanzata in 200 di questi casi, con i seguenti risultati: l'83,6% dei pazienti muore nei primi minuti e il 5,8% entro le prime 24 ore a causa dei gravi danni cerebrali conseguenti. Sopravvive il 10% dei pazienti trattati che sono dimessi sen-

za deficit invalidanti. Ben più elevato è il numero di morti improvvise se si annoverano tutte le situazioni in cui nulla si può fare se non constatare un decesso. In questo caso, anche ad Arezzo, la stima della sopravvivenza è inferiore al 5%! Questi numeri devono fare riflettere. Ogni anno muoiono circa 58.000 italiani per arresto cardiaco. Quasi a voler dire che nulla si può fare. Ma non è così! La sopravvivenza può essere decisamente più alta se sul territorio s'introduce e si diffonde capillarmente un nuovo metodo di soccorso: LA DEFIBRILLAZIONE PRECOCE. Estendendo questo tipo d'intervento nelle comunità e consentendo alla cittadinanza di utilizzarlo grazie all'interazione con i "Sistemi 118", molti pazienti sopravvivono all'arresto cardiaco e le percentuali di ripresa della vita salgono dal drammatico 5% ad incoraggianti 16%, 26%, addirittura 47% e 60%!

In seguito all'arresto cardiaco cessa il flusso sanguigno a tutti gli organi e in primo luogo al cervello.

Le cellule nervose, non più raggiunte dall'ossigeno e non sostituibili, sono destinate a subire danni già dopo 4 minuti dall'arresto (**grafico 1**) e a morire entro i 10 minuti (danno cerebrale irreversibile). Anche questo fatto suggerisce l'importanza d'intervenire con un soccorso adeguato e tempestivo.

Bisogna quindi da un lato sostituire l'attività cardiaca e respiratoria con un'adeguata Rianimazione Cardio-





**Grafico 1:**

La possibilità di ripristino dell'attività cardio-circolatoria spontanea (R.O.S.C. ).

La sopravvivenza in ultimo sarà decisamente più elevata ma soprattutto si tornerà a vivere senza invalidità permanenti.

**Il grafico N°2** testimonia come aumenta la sopravvivenza se la defibrillazione cardiaca avviene nei primi minuti dall'arresto. E' evidente come il recupero alla vita può essere anche del 90% entro il primo minuto e come invece decade drammaticamente col passare del tempo. Circa del 10% per ogni minuto trascorso. A 10 minuti praticamente le speranze sono minime o nulle. In definitiva la sopravvivenza dipende dalla rapidità con la quale si defibrilla il cuore in arresto e il tempo utile per intervenire è di qualche minuto.

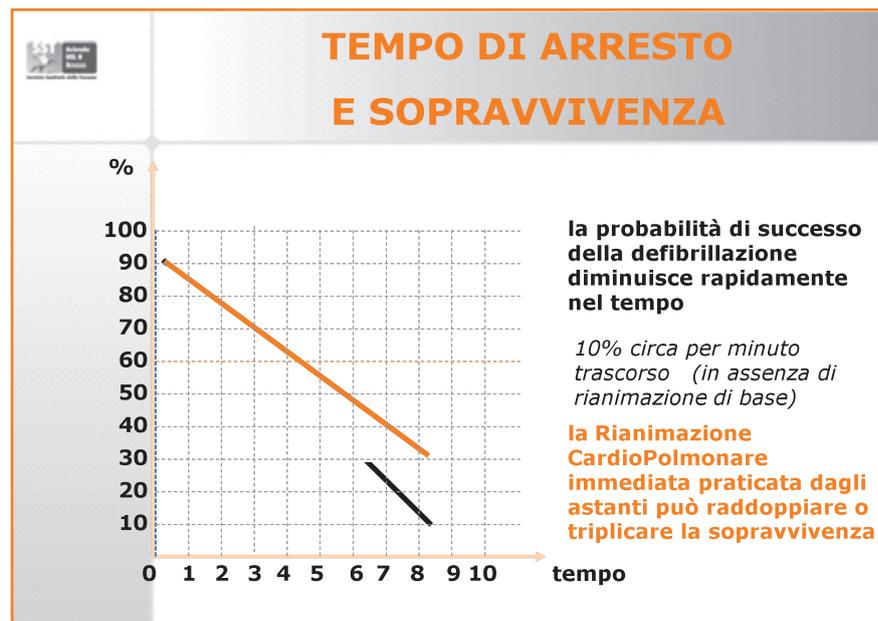
**Il grafico N°3** rivela invece quale più alta percentuale di sopravvivenza si ottiene se alla Defibrillazione Precoce si associano anche le manovre di Rianimazione Cardio-Polmonare Precoce. Queste evidenze confermano che si può sopravvivere all'arresto cardiaco, con alte percentuali, qualsiasi sia il luogo dell'evento. La condizione è che siano i testimoni i primi veri soccorritori in grado di defibrillare precocemente ed attuare subito delle semplici manovre di Rianimazione Cardio-Polmonare.

Vediamo adesso in cosa consiste l'opportunità della Defibrillazione Precoce.

Negli ultimi anni è stato possibile attuare la "Rete di defibrillazione precoce" attraverso lo sviluppo dei D.A.E. (Defibrillatori semi-Automatici Esteri). Questi dispositivi sono in grado di effettuare ed analizzare autonoma-

mente l'elettrocardiogramma, effettuando un'accurata diagnosi, senza la presenza del medico sul posto e quindi consentono a chiunque e in ogni luogo di effettuare la defibrillazione, previa una semplice e rapida formazione ed autorizzazione al loro uso. Se si è testimoni occasionali di un arresto cardiaco, si può quindi con tali strumenti defibrillare precocemente e in sicurezza contribuendo a salvare vite umane. Per quanto riguarda le disposizioni di legge ricordiamo che è in vigore la legge sulla defibrillazione precoce che afferma che tutti possono defibrillare, anche i non sanitari, purché addestrati all'uso dei D.A.E. e autorizzati dalle Aziende Sanitarie di riferimento tramite un progetto gestito dal Sistema 118 di Emergenza Territoriale. (Legge del 3 aprile 2001 n° 120 "Utilizzo dei defibrillatori semiautomatici in ambito extraospedaliero"). In considerazione di quanto detto anche ad Arezzo è nato un pro-

alle manovre di Rianimazione Cardio-Polmonare e all'uso dei Defibrillatori Semiautomatici Esteri (D.A.E). La dislocazione di un numero crescente nel tempo di D.A.E., è prevista nei termini strategici di copertura delle zone a più alta incidenza di arresti cardiaci. In considerazione di questo, il territorio verrà suddiviso in aree definite, per ognuna delle quali dovrà prevedersi una rete sinergica di operatori D.A.E. "laici". Il fulcro di tutto questo sistema rimane comunque, come previsto dalle disposizioni di legge, la Centrale Operativa 118, la quale ha molteplici ruoli: attiva le procedure con protocolli, coordina, organizza, individua i "first responders", seleziona i luoghi e i criteri di dislocazione sul territorio dei D.A.E., verifica periodicamente i livelli formativi, detiene il registro di riferimento dei D.A.E. distribuiti, raccoglie in tempo reale dati e risultati in funzione di un'indagine statistica in itinere. Aggiungiamo che si mette a

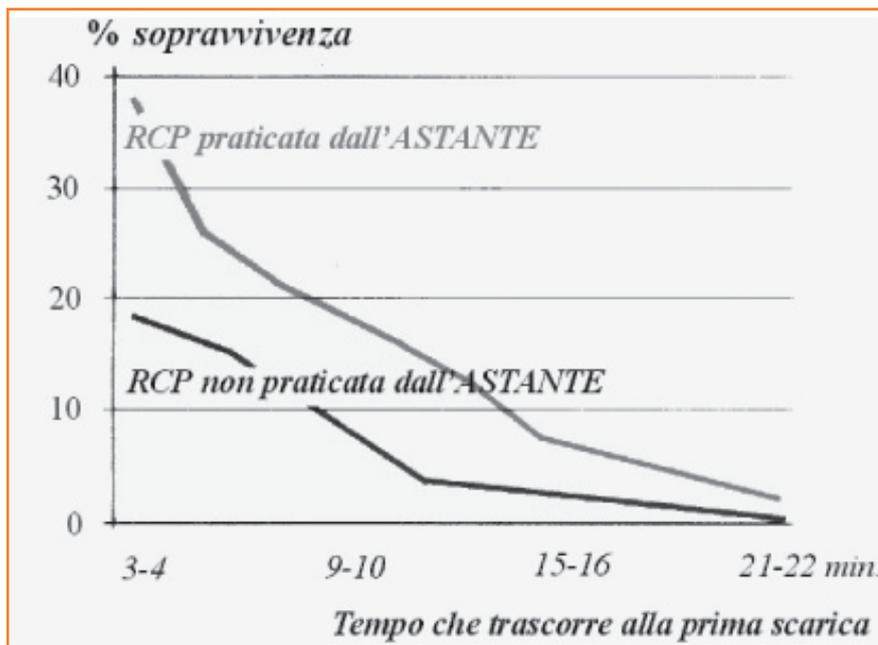


**Grafico 2:**

getto denominato "AREZZO CUORE" che ha lo scopo di aumentare significativamente la sopravvivenza in tutto il territorio provinciale dei pazienti colpiti da arresto cardiaco, attraverso il trattamento immediato con Defibrillazione Precoce (entro 5 minuti) effettuata dai laici i cosiddetti "first responders" o "primi soccorritori". Questi sono soggetti individuati nella comunità, privi di ruolo sanitario, opportunamente formati e addestrati

disposizione per i dubbi, la risoluzione dei problemi e per un coinvolgimento crescente di più soggetti.

Il primo soccorso prestato da "laici" mediante rianimazione cardiopolmonare ed eventualmente defibrillazione precoce quindi il primo, fondamentale, ma non l'unico degli anelli della "catena della sopravvivenza". Tale catena per condurre efficacemente alla sopravvivenza in buone condizioni deve necessariamente potere con-



**Grafico 3:**

tare su anelli successivi: il soccorso medico e infermieristico sul territorio; un' assistenza ospedaliera di alta specialità (rianimazione, cardiologia clinica ed interventistica); una eventuale fase riabilitativa; un percorso protetto che consenta il ritorno a casa. Si tratta di un sistema complesso, cui paradossalmente, almeno in questa fase, l' anello piu' debole è proprio il primo, quello dell' assistenza immediata, senza la quale gli altri anelli non hanno modo di risultare efficaci.



Concludendo la rilevanza del problema è che la M.C.I. colpisce solo in provincia di Arezzo quasi 1 abitante al giorno, il quale può arrivare ad avere una speranza di sopravvivenza dovunque si trovi solo se la comunità sanitaria e laica allo stesso tempo si rendono partecipi e disponibili a creare, insieme alle istituzioni, una "rete salvavita" all'interno di un Siste-

ma di Emergenza-Urgenza organizzato quale è il 118 Aretino. In Italia la "Cultura dell'Emergenza" vede ancora numerose lacune a livello della popolazione. Rimane essenziale comprendere il fatto che in altri paesi sono previsti e istituzionalizzati, già nelle scuole dell'obbligo, insegnamenti sul primo soccorso e anche sulla defibrillazione precoce con risultati sul campo molto positivi. E' fondamentale che in una società civilizzata come la nostra, in caso di malore o trauma, tutti i cittadini sappiano allertare correttamente i Servizi di Emergenza, rendendosi disponibili ad aiutare le persone in difficoltà attuando manovre di base ma salvavita ed essenziali per la sopravvivenza fino all'arrivo del soccorso qualificato. ■

#### ■ Bibliografia

1. Italian Resuscitation Council: Linee guida per la rianimazione cardiopolmonare avanzata. I.R.C. 2006
2. The European Resuscitation Council guidelines for adult single rescuer Basic Life Support. Resuscitation 2006
3. The European Resuscitation Council guidelines for adult Advanced Life Support. Resuscitation. 2006
4. European Resuscitation Council guide-

lines for use of automated external defibrillators by EMS providers and first responders. Resuscitation 2006

5. Balzanelli M.G. Manuale di medicina di Emergenza e Pronto Soccorso terza edizione 2010
6. American Heart Association: Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care
7. American Heart Association: ACLS Provider Manual - 2001
8. Dr. P.L. CASTELLINI / DOTT.ssa M. CAMPI-SI / I.P. F. CARTIA La catena della sopravvivenza e la defibrillazione semiautomatica: esperienze operative a confronto interattivo con il pubblico
9. DESTRO A., MARZALONI S., SAVI' I., MARZALONI M. - Defibrillazione Precoce: protocolli e problematiche
10. BAYES DE LUNA A, COUMEL P, LECLERC JF: Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmias on the basis of data of 157 cases. Am Heart J 1989; 117:151-159
11. PISTOLESE M: Esperienze cliniche con il defibrillatore automatico esterno. Cardiostimolazione 1990; 8:1-3
12. DESTRO A, MARZALONI M, MARCONI M, SERMASI S: Verifica della specificità diagnostica di un defibrillatore semi-automatico esterno (Heartstart 2000). Cardiostimolazione 1991; 9:24-30
13. CARBONI A. - Divisione di Cardiologia . Azienda Ospedaliera di Parma – I risultati dei principali studi e trials sulla defibrillazione precoce: cosa abbiamo appreso
14. R.J. MYERBURG (2001) Sudden cardiac death : exploring the limits of our knowledge. J Cardiovasc. Electroph. 12: 369 381 .
15. T. VALENZUELA "Characteristics of Subjects with cardiac Arrest in Casinos N.E.J.M October 2000.
16. R.L. PAGE :Use of AED by US Airline The NEJM October 26 2000.
17. A.CAPUCCI La defibrillazione precoce sul territorio Il Progetto Vita di PC 2000.
18. G. SPECA : la defibrillazione Precoce territoriale. Il progetto Vita della provincia di Teramo 2001.
19. GREEN G. Comparison of Monophasic and Biphasic Waveforms Am J of card 1995.
20. A.CARBONI Il Supporto Tecnico alla Defibrillazione precoce. I Course on Sudden death San Marino Nov. 2000.
21. EMBED PowerPoint.Slide.12
22. EMBED PowerPoint.Slide.12 ■



# INFLUENZA DEI FATTORI AMBIENTALI SULLA PREVALENZA DELLE MALATTIE INFETTIVE DURANTE I PRIMI DECENNI DEL SECOLO SCORSO

Francesca Farnetani<sup>1</sup>, Pietro Falco<sup>2</sup>, Italo Farnetani<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medico chirurgo in formazione, Collaboratrice dell'Istituto dell'Enciclopedia Italiana "Treccani" <sup>2</sup> Medico chirurgo, Allievo interno del Dipartimento di Pediatria "Francesco Fedele" della Seconda Università di Napoli <sup>3</sup> Pediatra, giornalista Professore a contratto presso l'Università degli Studi di Milano – Bicocca, Collaboratore dell'Istituto dell'Enciclopedia Italiana "Treccani"

## Introduzione

Lo scopo di questo lavoro è di eseguire un'analisi dell'andamento epidemiologico nel comune di Arezzo<sup>1</sup>, durante i primi quattro decenni del secolo scorso, che permetta una valutazione dei fattori di rischio e delle influenze ambientali utile a meglio definire la storia naturale delle malattie.

Tale analisi infatti è interessante perché costituisce un modello di studio non modificato dall'introduzione degli antibiotici, avvenuta negli anni Quaranta del Novecento, che determinarono un cambiamento della morbilità. ■

## Inquinamento indoor

Il sovraffollamento era il responsabile della maggior prevalenza dei casi di tubercolosi che si riscontrava nel comune di Arezzo nella zona di Colcitrone<sup>2</sup> ove c'era un'alta densità abitativa, talvolta con otto persone ospitate in una stessa stanza.

Gli stretti contatti fra le persone facilitavano la trasmissione del micobatterio tubercolare.

Altro fattore che facilitava la trasmissione era l'aria stagnante, perché, come dimostrato dagli studi successivi, la carente circolazione dell'aria, facilita la trasmissione del *Mycobacterium tuberculosis* e del virus dell'influenza<sup>3-4</sup>.

Per comprendere l'effettivo ruolo del sovraffollamento e delle cattive condizioni abitative basta valutare che a poche decine di metri dal quartiere di Colcitrone, si trovava la zona della Fortezza, che era una delle parti più salubri della città, ove era allestita una colonia elioterapica. ■

## Contatti occasionali

La facilità del contagio tubercolare era favorita dalla possibilità di contatti occasionali con persone esterne alla comunità locale. Per questo troviamo una maggior prevalenza di casi

di tubercolosi nelle zone pedemontane, lungo le strade di grande comunicazione. Ricordiamo anche che fin dalle strade tracciate in epoca romana il percorso si trovava sempre ai piedi delle montagne ove era facilitato il transito. Per questo troviamo una maggior prevalenza di casi di tubercolosi a San Leo, zona che metteva in comunicazione la città con Firenze, Bagnoro e verso la Val di Chiana: Policiano, Frassineto, Rigutino, Vitiano5-6 ■ (vedi figura 1).

Anche per questo a Quarata si riscontrava la più alta prevalenza di tubercolosi dell'intera area suburbana del comune5-6. ■

### Il problema dell'acqua

La difficoltà di reperire acqua potabile era responsabile di molti casi di infezioni gastrointestinali.

Il principale sistema di raccolta dei liquami avveniva attraverso i pozzi neri, che talvolta potevano inquinare le fonti di acqua potabile. Inoltre il con-

All'interno della città di Arezzo, le zone più a rischio erano quelle che si trovavano lungo il torrente Castro, in particolare nella zona dell'attuale Via Porta Buia e San Lorentino.

Nella zona suburbana, epidemie si realizzavano a Rigutino, ove esistevano aree stagnanti residuo delle precedenti zone paludose, e nella zona di Quarata7. ■

### Acque stagnanti

La presenza, soprattutto in Val di Chiana, di aree acquitrinose giustificava la presenza di casi di malaria che erano concentrati in questa zona, perciò Policiano, Frassineto, Rigutino e Vitiano, ma anche Monastero, Bagnoro, Le Pietre, Molin Bianco, e lungo il torrente Castro, nella zona compresa fra Porta Trento e Trieste, Piazza San Giusto, l'Anfiteatro e Porta Buia, fino alla zona di San Lorentino, San Leo e Pratantico, soprattutto alla confluenza fra il canale della Chiana e l'Arno8-9.

Altra zona a rischio malarico era quella di Giovi e dintorni, perché vi sostavano i greggi che provenivano dalla Maremma, in attesa della bella stagione per trasferirsi in Casentino10. Il rischio, perciò, era la trasmissione di malaria e zoonosi. ■

### Conclusioni

Dalla precedente analisi epidemiologica si evince che le condotte di Tregozzano e Palazzo del Pero erano quelle ove si aveva la minor prevalenza di malattie, per cui l'ambiente era più favorevole alla salute.

Si possono fare varie considerazioni. Senza dubbio la più bassa densità abitativa presente in queste frazioni, associata alla minor possibilità di contatti occasionali, perché poste fuori dalle più importanti vie di comunicazione del comune di Arezzo, diminuivano la possibilità di contagio.

La vicinanza con zone montuose offriva una maggior possibilità di fornirsi di acqua anche attraverso piccoli torrenti.

Un ulteriore vantaggio era quello di poter accedere ai prodotti del bosco, in primo luogo alle castagne che rappresentavano un importante elemento nutritivo.

Si può concludere pertanto che



**Figura 1:** Distribuzione dei casi di tubercolosi nel Comune di Arezzo negli anni 1930- 1932. (in nero è indicata la residenza dei pazienti affetti da tubercolosi)

### Povertà

La frazione di Quarata rappresentava una delle zone più degradate e ad alta morbilità dell'intero comune. Oltre alle basse condizioni socioeconomiche esisteva anche un notevole flusso migratorio, infatti in questa frazione era molto alta la percentuale di coloro che emigravano verso gli Stati Uniti di America, con il relativo rischio legato a un più alto numero di soggetti che tornavano ammalati, perciò responsabili della diffusione di agenti infettivi.

tenuto dei pozzi neri veniva utilizzato per concimare i terreni ove venivano coltivati i vegetali pertanto si creava un circolo vizioso sostenuto dal fatto che la scarsità di acqua potabile impediva un lavaggio accurato delle verdure7.

La disponibilità di acqua potabile era pertanto un importante mezzo di controllo delle infezioni gastrointestinali che allora rappresentavano un grave rischio alla vita, infatti costituivano una delle principali cause di mortalità infantile.



l'ambiente montano offriva una maggior salubrità all'habitat e abbassava i fattori di rischio. Si consideri in particolare che, fino alle altitudini di tremila metri l'atmosfera non cambia in modo significativo i caratteri fisico-chimici, pertanto non modificava la funzionalità cardio-respiratoria.

Un ulteriore approfondimento dell'ambiente delle due condotte mediche può derivare dall'osservazione che nella condotta di Tregozzano furono segnalati episodi di difficoltà di approvvigionamento idrico per la zona attualmente corrispondente alla frazione di Chiassa Superiore, mentre nella zona di San Polo furono segnalate zone di acque stagnanti con presenza di zanzare anofeline. Non si hanno segnalazioni relative a tale rilevazione igienico-sanitaria, ma si de-

duce che l'approvvigionamento idrico e la potabilità delle acque garantite dal torrente Cerfone alla zona di competenza della condotta medica di Palazzo del Pero, era superiore a quello presente a Tregozzano. ■

#### ■ Bibliografia

1. Bibliografia
2. Farnetani F, Farnetani I. Storia della medicina aretina Arezzo: LP grafiche; 2010.
3. Fici G, Aloigi Luzzi S. Stato e risultati della lotta contro la tubercolosi in provincia di Arezzo. Arezzo: Zelli; 1933.
4. Farnetani F. La pediatria ad Arezzo, Grand'Angolo di Edit-Symposia. Pediatria e Neonatologia, 2003, 10: 132-3.
5. Farnetani F, Farnetani I. Pediatria in Arezzo: un millennio. Minerva Pediatr. 2008; 60: 1459-72.
6. Aloigi Luzzi S. Prime note statistiche sulla diffusione della tubercolosi nella città e nel contado di Arezzo. Atti e Mem-

orie dell'Accademia Petrarca, IX (1930), pp. 291-295.

7. Aloigi Luzzi. La profilassi antitubercolare nella circoscrizione del consorzio aretino (anni 1930-1931)». Atti e Memorie dell'Accademia Petrarca, XII (1932), pp. 160-165.
8. Lenzi G La febbre tifoidea nel comune di Arezzo, in Atti e memorie dell'Accademia Petrarca di lettere, arti e scienze, XIII (1932), pp. 356-360.
9. Aretini A. Anofelismo in terra d'Arezzo. Atti e Memorie dell'Accademia Petrarca XII (1932), pp. 131-159.
10. Natali S. Relazione al Consiglio Provinciale Sanitario / del dott. Salvatore Natali medico provinciale letta nell'Adunanza del 17 aprile 1894. Arezzo: Bellotti; 1893 (ma 1895).
11. Laboratorio consorziale d'igiene tra i Comuni della provincia di Arezzo. Resoconto morale e statistico dalla fondazione al 31 dicembre 1923. Arezzo: Stab. Tip. Ettore Sinatti; 1924. ■

## UN RICORDO DI UN GRANDE MEDICO E DELL'ARTE MEDICA CHE FU

**Mauro Sasdelli**

specialista in nefrologia ed igiene - Ar-

Le cliniche universitarie delle facoltà di Medicina e Chirurgia degli anni 60 erano il regno dei "Baroni". Così erano chiamati i direttori di cattedra che regnavano nei loro istituti con poteri pressoché assoluti, ma erano anche personaggi di grande valore, carismatici, rispettati, ossequiati e anche ricchi.

I "Baroni" attorno avevano una corte di medici di cui potevano decidere la carriera, promuovendoli o stroncandoli senza dover rendere conto a nessuno. L'amministrazione con il Presidente erano entità impalpabili, ossequiose della volontà dei "Baroni". Per i medici non esistevano concorsi, ma vi era l'assunzione per chiamata diretta da parte del direttore. I medici in

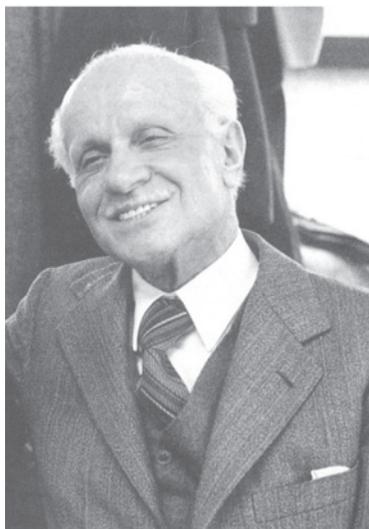
organico erano pochissimi, in genere uno o due aiuti e qualche assistente, mentre la gran massa erano volontari. Lavoravano senza limiti di orario, anche la domenica, non venivano pagati e dovevano chiedere il permesso per andare in ferie che spesso veniva negato, almeno nel periodo richiesto. Ogni anno c'era la cerimonia della nomina degli assistenti volontari e tutti erano felici se venivano riconfermati. Il volontariato poteva durare anche molti anni, molti si stancavano e se ne andavano, ma bisognava avere

pazienza, perché tutti sapevano che se studiavi e pubblicavi, lavoravi sodo, se non rompevi le scatole chiedendo troppi permessi o addirittura quattrini (parola esecrata che non dovevi



mai pronunciare!), ti facevi sempre vedere quando Lui era presente in istituto, allora potevi aver la fortuna di entrare nelle sue grazie o nella sua stima e la tua carriera era assicurata. Un premio che ti spettava quasi di diritto, era la libera docenza: era un esame svolto da una commissione di professori universitari che verificavano se un candidato fosse idoneo ad insegnare una certa materia. Più il "Barone" era prestigioso, più i suoi candidati avevano un risultato positivo assicurato che permetteva loro di fregiarsi del titolo di professore, anche se poi nella materia della docenza non avrebbero mai insegnato. Se poi eri parente di un professore universitario o raccomandato da politici o da alti prelati, avresti avuto la strada spianata per diventare direttore di cattedra, prima in una sede periferica (in genere la Sardegna) e poi in una università di media importanza e infine in una sede prestigiosa; se non avevi pretese o volevi riavvicinarti alla città natale, Lui ti avrebbe trovato un posto da primario ospedaliero oppure in qualche caso, potevi realizzare il grande sogno di rimanere nell'Istituto come assistente all'ombra della sua protezione. Il problema era che se il "Barone" veniva a mancare o andava in pensione, il nuovo "Barone" prendeva possesso dell'Istituto portandosi appresso la sua corte, sbaraccando dalla sera alla mattina i vecchi assistenti che si trovava con i libri e gli effetti personali buttati nel prato. Allora lo spoiling system era una pratica riconosciuta e senza rimedi. Comunque gli allievi di un "Barone" erano quasi sempre di grande valore perché la selezione era dura, la competizione feroce per cui emergevano solo quelli bravi. D'altra parte il "Barone" sapeva che la sua importanza derivava anche dalla validità dei suoi allievi e così quasi tutti facevano prestigiose carriere. Il prestigio e la notorietà si associavano poi a notevoli entrate: Loro incassavano le percentuali derivanti da tutti i proventi dell'istituto come gli ambulatori per gli esterni e le rette pagate dalle mutue per i degenti. Più pazienti venivano ricoverati, maggiore era l'incasso. Inoltre esisteva il reparto paganti dotato di un maggior conforto alberghiero dove il direttore ricoverava i suoi pazienti il cui accesso era as-

solutamente vietato ai non addetti. Altri pazienti personali venivano ricoverati nelle Case di cura dove avevano libero accesso. In più era consuetudine che gli ospedali periferici o i medici della mutua, spesso per richiesta dei parenti o per ingraziarsi il cattedratico (specie se avevano figli che studiavano medicina), lo chiamassero a consulto che veniva lautamente retribuito.



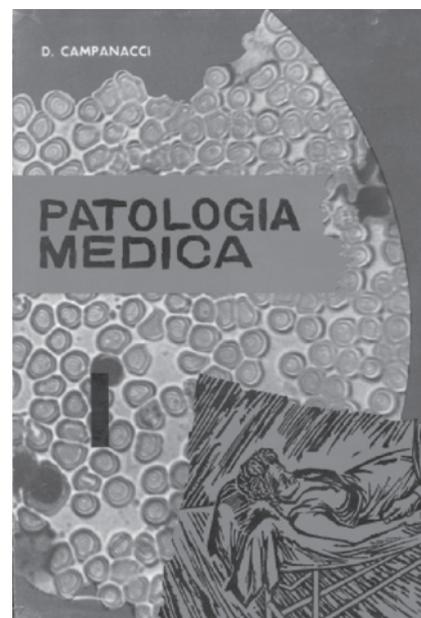
Prof. Domenico Campanacci

E così io, figlio di commercianti, senza santi in paradiso, entrai nel lontano 1963 come studente frequentatore nell'Istituto di Patologia Medica dell'Università di Bologna alla corte del prof. Domenico Campanacci. Avevo chiesto di frequentare la cardiologia, ma non c'era posto per cui venni assegnato alla nefrologia, materia a me completamente sconosciuta. Campanacci era chiamato dai suoi allievi Maestro ed era un personaggio affascinante dall'eloquio brillante, intercalato da citazioni letterarie anche in latino (*natura nil facit per saltum; observatio e ratio*) e anche da detti e proverbi popolari, spesso in dialetto toscano. Era nato al Riccio, vicino a Cortona, dove il padre era il medico condotto e aveva frequentato il liceo classico ad Arezzo e si era laureato in Medicina e Chirurgia a Firenze. Tutti consigliarono al neo-dottore di prendere il posto del padre che era appena deceduto. Ma la mamma sentenziò: "Se il tuo povero babbo, da figlio di contadini, è diventato medico condotto, tu, figlio di medico, non puoi rimanere qui". E così Cam-



Campanacci durante una lezione

panacci andò a spese proprie a studiare a Vienna, allora sede di una prestigiosa scuola di medicina. Al ritorno, entrò come assistente presso la Clinica Medica di Parma diretta dal senatore Umberto Gabbi dove fece la carriera universitaria diventando nel 1940 direttore della Patologia Medica e nel 1953 fece il grande salto quando fu

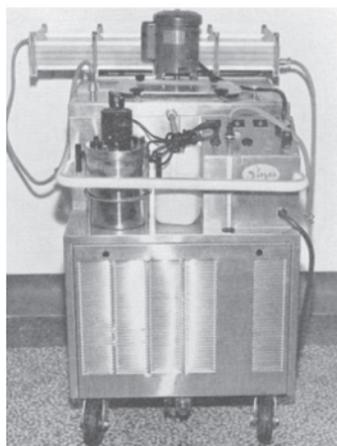


Il libro di Patologia Medica di Campanacci

chiamato a dirigere la Patologia Medica di Bologna. Dotato di grande vivacità intellettuale, di rigore morale e di grande fede, realizzò quello che Lui in seguito ripeteva ai suoi allievi "fate della vostra vita il vostro capolavoro". A tutti noi suggeriva che per diven-



tare un bravo medico, si doveva “fare la gavetta” cioè bisognava studiare, applicarsi e lavorare con modestia e coscienza. Aveva, come si diceva allora, un grande occhio clinico che derivava dalla solida preparazione soprattutto nella semeiotica e dal continuo aggiornamento con al centro sempre l’interesse per il malato. “Non esiste la malattia, ma i malati” era il suo motto. Si prendeva a cuore il malato sotto tutti gli aspetti: si rendeva partecipe delle sue sofferenze e riusciva a rendere evidente questa sua partecipazione con un atteggiamento di comprensione e amicizia e al tempo stesso di autorevole guida. Il malato sentiva la sua autorità e competenza per cui gli si affidava completamente. Se non poteva fare altro, nei casi disperati, era sempre capace di trovare parole adeguate per “almeno consolare”, come Lui diceva, il paziente o i parenti. Aveva scritto un testo di Patologia Medica in 4 volumi che era stato adottato da tutte le università italiane. Le sue lezioni erano sempre affollate, anche da studenti di altre facoltà, il suo insegnamento sempre seguito non solo per le nozioni che trasmetteva, ma anche per l’inquadramento e le direttive che sapeva indicare ai giovani per lo svolgimento etico e corretto della pratica medica. Campanacci, a differenza dei suoi colleghi, aveva capito che le conoscenze erano diventate così vaste che era impossibile potesse esistere un medico tuttologo e onnisciente, così aveva diviso il suo reparto di medicina in tanti settori specialistici per cui erano presenti le equipe dei pneumologi, gastroenterologi, cardi-



1963 Il 1° rene artificiale di Bologna

ologi, medici del lavoro, endocrinologi, ematologi, allergologi, diabetologi, neurologi, nefrologi, radiologi e altri. Ogni equipe aveva un responsabile, un consistente numero di medici e studenti che si occupavano del-



Il Prof. Bruno Magnani, aiuto della Patologia Medica

la degenza e del laboratorio specifico per la materia. A turno tutti dovevano frequentare uno stage all’estero. Così ebbi la fortuna di vivere quegli anni da studente in un ambiente stimolante, coinvolgente, a contatto con tanti maestri prestigiosi, però pericolosamente egocentrico dove il centro del mondo era l’istituto, il sapere scientifico era il vangelo e la carriera il massimo fine con il rischio di perdere il contatto con il mondo esterno e gli affetti familiari.

Mi laureai frequentando la Patologia Medica, discutendo la tesi con Campanacci su “Il rene artificiale”. Era un apparecchio che grazie alla lungimiranza del direttore e alla donazione di un benefattore era stato acquistato negli Stati Uniti. Nel mondo ne esistevano pochi esemplari e in Italia era praticamente sconosciuto. Il capo- equipe dei nefrologi, il prof. Vittorio Bonomini e il suo vice Prof. Pietro Zucchelli, vennero mandati negli Stati Uniti e in Francia per imparare la tecnica. Al loro ritorno iniziammo a trattare pazienti gravi affetti da insufficienza renale cronica che fecero praticamente da cavie. I primi risultati furono deludenti perché tutti i pazienti morirono. Il trattamento durava anche più giorni e noi studenti facevamo turni di otto ore accanto

al paziente. Durante quelle ore succedeva di tutto: crisi di brividi, deliri, convulsioni, ipotensioni e crisi ipertensive, febbri altissime, crisi anginose, aritmie, edemi polmonari ecc., oltre ad incidenti tecnici come la rottura di qualche tubo che provocava la perdita di litri di sangue. Dopo quei primi trattamenti, i colleghi dell’Istituto soprannominarono i nefrologi “necrologi”, ma Campanacci ci esortava a proseguire; i risultati sarebbero arrivati. Finalmente un giorno una giovane donna che aveva avuto una anuria post-aborto guarì e tutti gridammo al miracolo e la nostra immagine cominciò ad essere rivalutata. Senza rendermene conto, avevo partecipato alla nascita di una tecnica che avrebbe rivoluzionato la medicina. Dopo la laurea, a 25 anni, ebbi la sospirata nomina ad assistente volontario (sempre a zero lire). A me furono assegnati 4 letti dove, aiutato da studenti, scrivevo le anamnesi che erano considerate la parte fondamentale dell’attività di noi giovani assistenti: lì ci si giocava la carriera,



1968 In servizio presso il “Rene artificiale”

dovevano essere accurate, dettagliate in tutti i particolari, specie di romanzi e sempre battute a macchina. Poi facevo la visita, misuravo le pressioni, eseguivo i prelievi e le iniezioni endovenose (le iniezioni intramuscolari erano compito delle infermiere). Dopo andavo nel laboratorio di nefrologia ed eseguivo gli esami (allora il tecnico di laboratorio non esisteva): esami urine, dosaggio degli elettroliti, azotemie, creatininemie e clearance della creatinina, riserva alcalina e altri es-

ami di funzionalità renale. Poi tenevo lezioni ed esercitazioni per gli studenti. Ogni giorno arrivava in visita il capo-reparto che era un medico più anziano, spesso libero docente e quindi professore, il quale discuteva il caso, suggerendo gli esami e l'eventuale terapia. Una volta la settimana passava in visita l'Aiuto, il prof. Bruno Magnani, personaggio austero, estremamente pignolo che metteva soggezione: l'anamnesi veniva vagliata in tutti i suoi dettagli comprese le virgole; qualsiasi esame doveva esser giustificato da una ipotesi diagnostica; per i farmaci anche i più banali come un lassativo bisognava spiegare perché era stato dato, se erano stati valutate alternative, gli effetti collaterali e quali erano stati gli esiti. Infine senza una periodicità precisa, ad orari imprevedibili come la sera o la domenica (in genere molto presto, verso le otto) veniva in visita Lui, il Direttore. Come per miracolo, in breve tempo si radunava tutto il personale: medici, infermieri e studenti, avvisati dall'autoparlante o dalle telefonate a casa del portiere che annunciava con voce solenne: "il Direttore è in visita". Attorno a un letto potevano essere presenti dalle 50 alle 100 persone. L'aiuto, gli assistenti anziani e la capo-sala attorniavano il Direttore. In mezzo rimanevo io in qualità di assistente di quel degente, ma la mia presenza era ininfluente. Il Direttore stava davanti a me dall'altra parte del letto, ma si rivolgeva sempre al capo-reparto che se aveva qualche dubbio mi girava la domanda a cui io rispondevo; lui poi riferiva al Direttore. Io ero trasparente, ma se ci fosse stato qualcosa che non fosse andata bene o qualche critica da parte del Direttore, dopo la visita avrei subito una reprimenda coi fiocchi. Però la visita era una lezione di medicina ineguagliabile. Il Direttore eseguiva una visita accuratissima dove dava importanza ai minimi particolari come il colore della lingua, il colore della pelle, la secchezza dei capelli, tutti gli organi venivano palpato e percossi. Poi passava all'auscultazione: usava un vecchio stetoscopio di legno. Diceva "Mio padre, medico dell'ottocento, ascoltava direttamente il cuore con l'orecchio, io mi allontano di un palmo usando lo stetoscopio, voi vi allontanate an-

cora di più usando il fonendoscopio". Al termine faceva un resoconto accurato dei reperti patologici riscontrati e poneva le diagnosi differenziali. Toccava poi ai vari specialisti intervenire e riferire quali erano le conoscenze di propria competenza adattate al caso: il Direttore li ascoltava tutti e poi tirava le conclusioni, suggerendo la terapia e stabilendo la prognosi con una lucidità e un intuito formidabili. Pur trovandoci in una corsia d'ospedale alla presenza di tanta gente, il silenzio era completo e tutti erano affascinati perché assistevano ad uno spettacolo straordinario. Molti prendevano appunti. Per un giovane medico era un addestramento sul campo ineguaglia-

e i segni dell'appendicite atipica, denominati nei libri "segni di Campanacci". Diffidava della tecnologia, anche se l'accettava, perché temeva che allontanasse il malato dal medico. Observatio et ratio erano le sue raccomandazioni: il medico doveva esaminare il malato e poi ragionando, doveva impostare la terapia. Questa aura di sacralità, quasi di magia che aleggiava attorno al direttore si rifletteva sul comportamento dei pazienti che erano in adorazione, pendevano dalle sue labbra, accettavano con venerazione qualsiasi verdetto o suggerimento; spesso, soprattutto quelli che venivano dal sud Italia si inchinavano e gli baciavano le mani e i piedi.

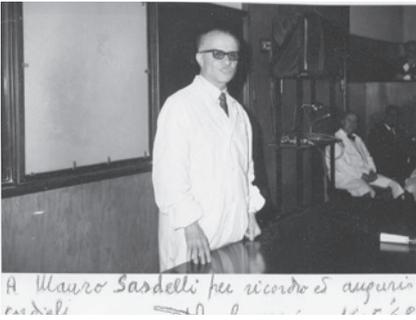


La partenza di Campanacci in auto (disegno di un Campanacciano)

bile, era abbeverarsi al pozzo della scienza senza dovere consultare i libri. E il bello era che quasi sempre le diagnosi, anche senza tanti mezzi tecnologici, erano azzeccate. Un episodio leggendario sul suo fiuto clinico che veniva tramandato a noi giovani allievi riguardava un paziente affetto da febbre intermittente con profusa sudorazione: Lui si avvicinò al letto, annusò la cute e per l'odore sui generis di paglia bagnata, pose diagnosi di Brucellosi che venne poi confermata da esami batteriologici. Alcuni segni di malattia che permettevano di porre il sospetto diagnostico furono da Lui descritti quali la facies ulcerosa, l'addome metapneumonic

Finita la visita, c'era la cerimonia dell'uscita del direttore dall'Istituto che aveva lo studio in fondo ad un lungo corridoio dove s'affacciavano i vari studi e laboratori dei medici. Pian piano da ogni stanza uscivano tutti, medici e studenti e si formava un lungo corteo che vedeva davanti la capo-sala, il portiere, gli aiuti, poi i medici anziani e via via tutti gli altri in un ordine gerarchico perfetto fino agli studenti che chiudevano il corteo. Ognuno sapeva esattamente quale era il suo posto e non si sarebbe mai sognato di sgomitare perché sarebbe stato severamente redarguito. Il Direttore impartiva alcune direttive e poi





1968 L'ultima lezione di Campanacci con dedica personale

passava alle facezie (era un grande raccontatore di barzellette e si mormorava che non disdegnasse la compagnia femminile) per cui quelli vicini a lui ridevano. Quelli che come me erano distanti, non sentivano cosa diceva e chiedevano notizie a quelli davanti, ma come nei sommergibili, le notizie arrivavano distorte o frammentarie. Infine il corteo usciva nel piazzale dell'Istituto dove c'era l'auto del direttore nel suo posto riservato, davanti al muro. L' aiuto gli apriva lo sportello, lui si sedeva, ma continuava a chiacchierare e tutti circondavano la macchina. Dopo parecchi minuti che sembravano non finire mai, specie nei giorni di pioggia o di freddo in quanto eravamo tutti con il solo camice addosso, il direttore ingranava la marcia (a quel punto avveniva il fuggi fuggi generale), quasi sempre era quella avanti per cui andava a sbatter contro il muro che era già screpolato per i numerosi colpi ricevuti; poi, grattando, ingranava la retromarcia, andava a sbattere contro la siepe di recinzione e infine partiva sollevando una nuvola di polvere e sassi. Tutti rientravano nelle loro stanze, felici e contenti di aver partecipato ad un rito riservato a pochi eletti. Dopo un anno, venni chiamato nello studio del Direttore: era seduto dietro alla sua scrivania di mogano e io ero emozionatissimo. Con fare amichevole mi disse "Caro Capecchi, mi vorrei complimentare per il lavoro svolto..." L'aiuto intervenne suggerendo " Professore, si chiama Sasdelli !" Ebbe un attimo di esitazione, ma continuò, annunciandomi che mi avrebbe mandato come premio per due

mesi a fare il medico alle Terme di Brighella in Romagna di cui Lui era il direttore scientifico. Quando uscii ero la felicità in persona, mi sembrava di volare: Lui mi aveva parlato anche se non era sicuro della mia identità, mi aveva premiato e avrei guadagnato i miei primi soldi! (Dopo imparai che il medico prescelto era il soprannominato Capecchi, ma per un errore della segretaria, ero stato convocato io..) Lui dopo 2 anni andò in pensione ed io dopo un anno lasciai l'Università per intraprendere la carriera ospedaliera.

Così tra allegria e impegno si svolgeva la nostra vita con il Maestro imperante, ma si lavorava insieme ad una serie di geni originali, anche un po' strani che si aggiravano sulla scena della vecchia Patologia Medica, quasi una commedia dell'arte della Medicina con un primo attore, il Maestro. Ora è un mondo scomparso, una stagione fe-



Il libro dei Campanacciani

lice vissuta tra realtà e sogni.

Negli ultimi anni della sua vita, lo rincontrai a Bologna e gli dissi che ero diventato primary ad Arezzo. Il suo volto si illuminò e aumentai a dismisura nella sua considerazione. Era sempre stato molto legato alla sua terra d'origine. A tavola aveva conservato gusti toscani: mangiava pane toscano, amava le "pulezze", la ribollita,

i fagioli cannellini e alcuni salumi preparati alla toscana che gli forniva un amico di Terontola che macellava ogni anno per lui un maiale. Circa una volta al mese veniva a trovare la moglie che era sepolta nel cimitero del Riccio e mi chiese di accompagnarlo: lo andavo a prendere in stazione e lo portavo al cimitero. Mi sentivo onorato perché, anche se era in pensione, per me era sempre il Maestro. Ogni volta mi ricordava che ero stato uno dei suoi allievi prediletti ed era contentissimo che fossi venuto a fare il primary nella sua terra natale. Una sera durante la presidenza di Paolo Ricci, lo portai al nostro Rotary dove tenne una relazione che affascinò tutti i presenti. Campanacci è morto nel 1986 a 88 anni ed è sepolto nel cimitero del Riccio dove ogni anno i suoi allievi chiamati Campanacciani, di cui mi onoro di fare parte, vanno a trovarlo. Nel 1995 il comune di Arezzo gli ha intitolato una strada e così il suo nome rimarrà tra i grandi di questa terra.

Questo è un ricordo affettuoso per una generazione di grandi medici quando la medicina aveva la M maiuscola e il malato inteso come corpo e anima era al centro dell'interesse. Credo che per i giovani medici sia importante che il loro ricordo non vada perduto. In un'epoca di medicina tecnologica in cui il malato rischia di diventare una sigla o un numero, è importante ogni tanto rileggere i loro insegnamenti che sono sempre attuali. Così Campanacci scriveva 50 anni fa: "l'atto più importante dell'arte medica è il rapporto singolare con l'uomo malato, pressato dal dolore, dalla paura, dall'istinto di conservazione, dalla preoccupazione per l'attività interrotta e per la famiglia, che si rivolge al medico come al salvatore e chiede aiuto con tutte le forze. Il medico deve svolgere la sua opera di soccorso facendo appello alla propria educazione etica e tecnica, alla propria pazienza, al proprio spirito di sacrificio e di carità. Noi medici purtroppo non riusciamo sempre a guarire, ma possiamo almeno consolare e lenire le sofferenze dei nostri simili". ■

# RIFLESSIONI SULLE MALATTIE RARE AMBIENTE CORRELATE

Domenica Taruscio, Pietro Carbone, Armando Magrelli,  
Marco Salvatore

Centro Nazionale Malattie Rare  
Istituto Superiore di Sanità - Roma

**L**e malattie rare (MR) sono un ampio gruppo di patologie umane, definite e accomunate dalla bassa prevalenza nella popolazione.

Nell'insieme sono circa 7-8000, di cui circa l'80% sono su base genetica, il restante 20% riconoscono una base multifattoriale, cui concorrono fattori ambientali, alimentari, ecc. Esse sono, oltre che numerose, molto eterogenee per età di insorgenza, eziopatogenesi, sintomatologia e possono interessare uno o più organi ed apparati dell'organismo. Sono tutte accomunate dalla bassa prevalenza nella popolazione; a questa spesso si associa (o ne può essere conseguenza) una difficoltà ad effettuare una tempestiva e corretta diagnosi, infine solo una piccola percentuale di esse può contare su terapie risolutive. Tuttavia, nonostante la bassa prevalenza delle singole patologie, le MR costituiscono un problema sanitario importante, in quanto sono spesso croniche e invalidanti oppure costituiscono causa di mortalità precoce; inoltre, essendo molto numerose, nel loro insieme interessano un numero rilevante di cittadini e di famiglie.

L'80% di esse ha origine genetica; alcuni importanti gruppi, come ad esempio i difetti congeniti e alcuni tumori rari pediatrici, originano da in-

terazioni fra differenti fattori (geni ed ambiente, multifattorialità genetica, etc.).

Di seguito vengono illustrati alcuni esempi di malattie rare la cui patogenesi ha origine multifattoriale, essendo dovuta all'interazione tra fattori di tipo genetico e ambientale. In particolare verranno descritti i) i meccanismi di azione dei folati in relazione alla insorgenza di difetti del tubo neurale e gli effetti di interferenza che alcuni farmaci e contaminanti ambientali possono avere in riferimento alla loro presunta o provata azione antifolica; ii) il ruolo degli ftalati nella patogenesi di un raro tumore pediatrico del fegato, l'epatoblastoma; iii) l'interazione fra fattori ambientali, le malattie rare ed il contributo da parte dei microRNA, molecole di RNA non codificante, nella loro regolazione. ■

## Meccanismi d'azione dei folati e patogenesi di malattie rare

**C**on il termine folati ci si riferisce alla vitamina B9. I folati presenti negli alimenti sono dei poliglutammati che per essere assorbiti a livello intestinale devono prima essere idrolizzati (attraverso una idrolasi presente sulle cellule dell'orletto a spazzola dell'intestino) a derivati monoglutam-



mati. Durante il transito nelle cellule della mucosa intestinale, questi vengono convertiti in 5-metiltetraidrofolato (1).

L'acido folico, assunto invece attraverso supplementi o da alimenti fortificati, essendo già un monoglutamato (acido pteroilmonoglutamato) viene prontamente assorbito a livello intestinale. Anche l'acido folico viene attivato nell'organismo dopo essere stato ridotto a tetraidrofolato (prima una diidrofolato riduttasi riduce l'acido folico a diidrofolato, che viene poi convertito a 5-CH<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>folato durante il transito nelle cellule della mucosa intestinale).

Dopo l'assorbimento parte dei folati (10-20%) viene depositata nel fegato, dove vengono riconvertiti a derivati poliglutammati il resto permane nel circolo sanguigno e trasportato come 5-metiltetraidrofolato monoglutamato (2).

I tetraidrofolati sono i composti biologicamente attivi dei folati. Questi agiscono come coenzimi in molte reazioni che comportano il trasferimento di unità monocarboniose, tra cui le più importanti sono quelle che portano alla sintesi delle purine e dell'acido deossitimidilico, essenziale per la sintesi del DNA e dell'RNA.

L'altra funzione importante in cui è coinvolto il tetraidrofolato è la rigenerazione della metionina dall'omocisteina che, dopo una conversione in s-ade-

nonosilmetionina, opera in maniera ciclica come metildonatore nelle reazioni di metilazione del DNA e delle proteine, nella sintesi dei fosfolipidi e dei neurotrasmettitori (3, 4).

Il ciclo metabolico in cui sono coinvolti i folati ha quindi importanti ed evidenti implicazioni sul metabolismo di molti composti e quindi anche sullo stato di salute dell'uomo.

La metilazione del DNA in particolare è uno dei principali meccanismi di regolazione dell'espressione genica. Tale processo si verifica quasi esclusivamente attraverso il legame di un gruppo metile in posizione 5 dell'anello della citosina presente in specifiche sequenze nucleotidiche ad opera della famiglia di enzimi DNA metiltransferasi.

Alterazioni della metilazione del DNA sono state messe in relazione a diverse patologie quali autismo, infertilità maschile, alcune forme di cancro e a diverse malattie rare quali ad esempio la Sindrome di Rett, Prader-Willi, Angelman e Beckwith-Wiedemann (5, 6).

La metilazione del DNA assume inoltre un ruolo fondamentale nella fase di sviluppo embriogenetico. Attualmente è dimostrato in modo conclusivo che gravi stati carenziali in folati sono responsabili di anemie megaloblastiche e una carenza in epoca periconcezionale aumenta il rischio di difetti di chiusura del tubo neurale

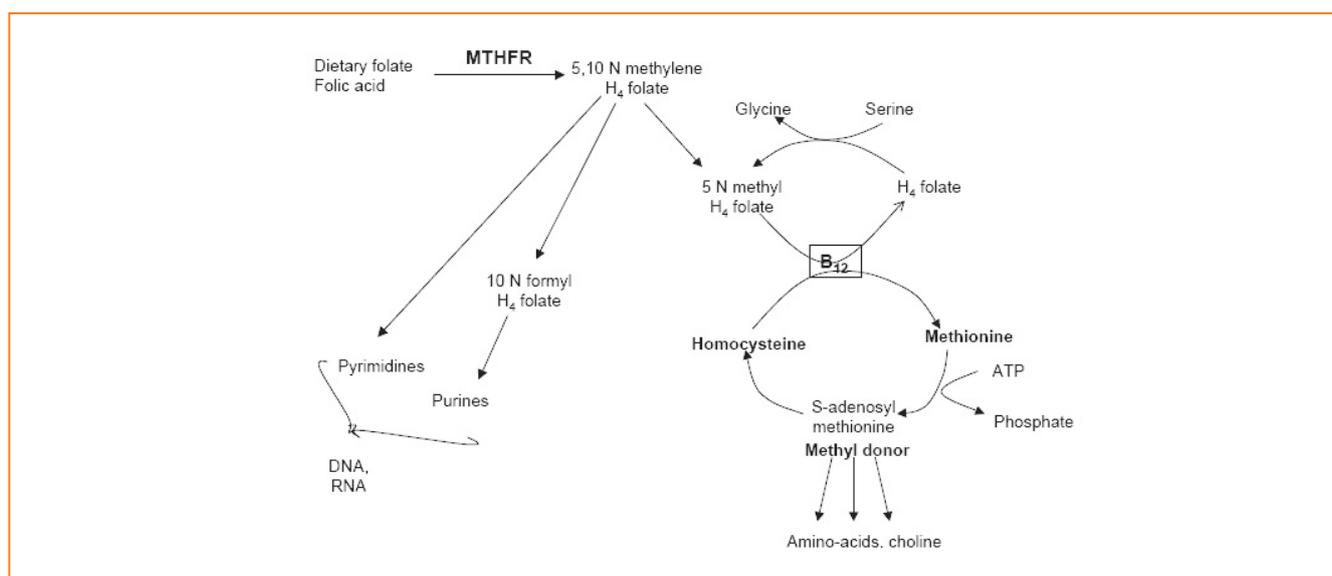
(spina bifida e anencefalia) e di altri esiti avversi in gravidanza.

Un adeguato apporto di acido folico è quindi un importante fattore di prevenzione di gravi malformazioni congenite (in primo luogo, i difetti del tubo neurale - DTN) e più in generale per il rischio di esiti avversi in gravidanza (7).

Nel 2006 è stata pubblicata una meta-analisi che ha analizzato ben 41 studi tra studi caso controllo e studi prospettici (8). Oltre agli effetti protettivi per i difetti del tubo neurale e per le schisi orali, ha descritto un consistente effetto protettivo dell'acido folico per le malformazioni cardiovascolari (OR 0,76 IC95% 0,62-0,93 per gli studi caso controllo), le anomalie del tratto urinario (OR 0,48 IC95% 0,30-0,75 per gli studi caso controllo) e per l'idrocefalo congenito (0,37 CI 95% 0,24-0,56). Di contro non emergono effetti preventivi per la sindrome di Down, per la stenosi pilorica, per l'ipospadia e per il Criptorchidismo.

La principale causa di una carenza nell'uomo di folati è determinata da fattori nutrizionali. L'organismo umano è in grado di sintetizzare l'anello pterinico ma non di coniugarlo all'acido paramminobenzoico e alla catena di acidi glutammici e quindi i folati devono essere necessariamente introdotti con la dieta.

Esistono chiaramente diverse condizioni di ordine genetico-metabo-



**Figura 1:** Metabolismo dei folati -Tratta da "Folic acid: from research to public health practice" Edited by D. Taruscio 2004, Rapporto ISTISAN 04/26

lico che possono determinare importanti e non trascurabili differenze nei fabbisogni individuali di questa vitamina. Difetti metabolici che coinvolgono il trasporto o il metabolismo dei folati, problemi di malassorbimento (celiachia e malattie infiammatorie dell'intestino), e la stessa gravidanza sono condizioni note nelle quali è indispensabile un intake maggiore di questa vitamina per controllare efficacemente i rischi derivanti da una carenza di acido folico.

Non è possibile però trascurare i possibili effetti di agenti xenobiotici sul metabolismo dei folati. Il metabolismo dei folati è infatti estremamente complesso e può presentare diversi siti vulnerabili ad agenti esogeni. Attualmente molti ricercatori stanno valutando con attenzione anche eventuali fattori esogeni che possono interferire, in maniera più o meno marcata, con l'assorbimento e/o il metabolismo dei folati, rendendo i soggetti esposti maggiormente a rischio di carenza.

Tali fattori comprendono in primo luogo numerosi tipi di farmaci, anche di largo uso.

Gli antitumorali metotrexato e aminopterin sono antimetaboliti dell'AF, in particolare sono inibitori della diidrofolato-reduttasi. Nei bambini esposti in utero durante l'organogenesi, i due composti hanno indotto una sindrome dismorfica complessa caratterizzata da labioschisi (LS), ipoplasia delle ossa craniche, facies dismorfica, difetti degli arti, e ritardo di crescita intrauterina (9). Secondo dati sperimentali sul topo, questi composti non inducono tanto effetti teratogeni quanto incrementano prevalentemente il rischio di embriofetale (10).

Gli antiepilettici in genere (compresi barbiturici) sono associati sia con una riduzione dei livelli sierici di folati (11) che con un incremento del rischio di determinate malformazioni, quali palatoschisi (PS), difetti cardiovascolari e urinari (12). Una particolare attenzione va data a due composti: carbamazepina e acido valproico. Si tratta di due farmaci antiepilettici che aumentano il rischio di DTN. Il primo interferisce sul metabolismo dei folati, probabilmente attraverso l'inibizione a monte della metiletetraidrofolato-redut-

tasi (13). L'acido valproico interagisce con il ciclo della metionina, riducendo la sintesi dell'aminoacido e i livelli di glutatione, e aumentando contemporaneamente i livelli di omocisteina, e la ipometilazione del DNA embrionale inibendo in tal modo lo sviluppo dell'epitelio neurale (14).

Diversi altri farmaci interagiscono con il metabolismo dei folati attraverso svariati meccanismi; tuttavia la correlazione di tali effetti con un'azione teratogena nell'uomo non è provata.

Diversi antinfiammatori non steroidei (ad esempio, sulfasalazina, indometacina, ibuprofen) sono inibitori competitivi di enzimi coinvolti nel metabolismo dei folati, tra cui la diidrofolato-reduttasi; per altri antinfiammatori (ad esempio, acetaminofen, aspirina) tale attività, pur presente, è debole e viene suggerita un'alterazione del trasporto dei folati per un meccanismo di competizione con i siti di legame sulle proteine sieriche (15).

Effetti sui livelli sierici ed eritrocitari di folati, e anche di vitamina B12 e B6 sono stati osservati anche in seguito all'assunzione di contraccettivi orali suggerendo quindi un effetto complessivo su differenti vitamine importanti per lo sviluppo intrauterino (16).

Prendendo in considerazione gli antibatterici, il trimetoprim è un noto farmaco con effetti antifolici. Studi in letteratura evidenziano che questo antibatterico incrementa il rischio di alcune malformazioni congenite (DTN e difetti del tratto urinario) attraverso un meccanismo di interferenza sul metabolismo di folati (17, 18).

Anche altri fattori ambientali e voluttuari possono interferire con il metabolismo dei folati.

Tra i fattori voluttuari un posto importante spetta sicuramente al fumo di tabacco e all'alcol etilico. Il primo sembra agire attraverso un incremento dello stress ossidativo e un'inattivazione della vitamina (19), l'alcol etilico interferisce con il metabolismo epatico dei folati (20).

Anche alcuni contaminanti ambientali sembrano essere in grado di interferire con i processi metabolici in cui sono coinvolti i folati.

La dieta rappresenta una fonte primaria di esposizione a numerosi con-

taminanti ambientali. Le conoscenze sulle interazioni fra xenobiotici e sostanze "naturali" presenti negli alimenti sono limitate, nonostante la rilevanza di questo argomento sulla sicurezza alimentare e la prevenzione. La consultazione del database EDID ("Endocrine disrupting chemicals - Diet Interaction Database" - <http://www.iss.it/inte> - banca dati specificamente dedicata alle interazioni contaminanti-nutrienti messa a punto e curata dal Reparto di Tossicologia alimentare e veterinaria del Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare dell'ISS), consente di fare alcune interessanti considerazioni sull'azione antifolica di contaminanti ambientali quali piombo, arsenico e la micotossina fumosina B1.

Il piombo sembra, ad esempio, avere un effetto antagonista sull'assorbimento intestinale dello zinco. I poligluttamati presenti negli alimenti vengono idrolizzati a monogluttammati da una esopeptidasi zinco dipendente. Un ridotto assorbimento di zinco può quindi essere un fattore limitante nella biodisponibilità dei folati (21).

L'arsenico (As) è un altro contaminante che presenta un metabolismo strettamente collegato a quello dei folati. L'escrezione dell'arsenico avviene in seguito a metilazione dipende dal 5-metil-tetraidrofolato, donatore del metile. Un inadeguato apporto di AF comporta una riduzione della biotrasformazione e dell'escrezione dell'As, con conseguente incremento della esposizione interna, che si associa a stress ossidativo e alterazione del profilo di espressione dei microRNA, meccanismo comune alla deficienza di AF (22).

Un fattore di rischio emergente è l'esposizione alla micotossina fumonisina B1 (23), una tossina fungina che contamina il mais. La fumonisina sembra essere in grado di interferire col metabolismo dei folati attraverso l'inibizione del recettore folato-glicosilfosfatidilinositolo, causando effetti avversi sull'assorbimento di queste vitamine. Inoltre, interrompendo la sintesi sfingolipidica, provoca alterazioni delle membrane cellulari, e quindi della loro permeabilità. Secondo i dati della European Food Safety Authority



(EFSA) la fumonisina B1 è un contaminante diffuso del frumento ed altri cereali; benché generalmente a bassi livelli, questa micotossina rappresenta un contaminante da tenere sotto controllo.

I dati disponibili sulle interazioni fra xenobiotici e folati in tossicologia prenatale mostrano chiaramente che l'interazione di alcuni agenti esogeni con il ciclo dei folati potrebbe essere correlata alla eziopatogenesi complessa di esiti sfavorevoli della gravidanza, con particolare riferimento alle malformazioni congenite. Ne deriva quindi la necessità di sviluppare specifiche linee di ricerca finalizzate non solo agli effetti antifolici di farmaci, ma anche e soprattutto di contaminanti dell'ambiente ubiquitari. Inoltre, gli scarsi dati disponibili sui sugli effetti dei contraccettivi orali sul metabolismo dei folati suggeriscono l'opportunità di incentivare studi su eventuali interazioni fra folati e sostanze ambientali con effetti estrogenici o, in generale, capaci di interferenza endocrina.

Il potenziale antifolico di agenti xenobiotici andrebbe infatti attentamente preso in considerazione al pari dei fattori nutrizionali, metabolici o genetici che condizionano i fabbisogni individuali di questa vitamina. Le esposizioni a fattori ambientali o l'utilizzo di determinati farmaci di uso comune che interagiscono o interferiscono con il metabolismo dei folati, dovrebbero infatti essere usati congiuntamente ad altri elementi (l'anamnesi clinica e riproduttiva materna) nell'identificare soggetti o gruppi di popolazione particolarmente vulnerabili, migliorando, in tal modo l'efficacia della prevenzione di malformazioni congenite e di altre patologie folico correlate mediante supplementazione di acido folico. ■

## **Tumori rari ed interazione con l'ambiente: l'esempio dell'epatoblastoma**

I tumori pediatrici rari sono estremamente eterogenei e caratterizzati da un'alta variabilità sia da un punto di vista biologico che clinico: tra questi, i tumori epatici sono i più diffusi e rappresentano la terza causa di morte

per cancro. La loro incidenza media è di circa 710.000 nuovi casi all'anno: a causa della loro aggressività, il tasso di mortalità ad essi correlato è pressoché identico alla loro incidenza (circa 680.000 casi all'anno) (24).

L'epatoblastoma (HB) è il tumore pediatrico del fegato più comune osservato principalmente in bambini di età inferiore ai 3 anni.

La sua incidenza è stimata essere di 1.5 casi per milione di individui di età inferiore ai 15 anni; l'età media alla diagnosi è di 1 anno. Tale precocità d'insorgenza è legata alla sua natura embrionale.

In Italia ogni anno circa 30 bambini (età media 2 anni) sono interessati da questa patologia. Trattandosi di una malattia cosiddetta "rara" per la relativa scarsa incidenza, sfugge a un'attività di ricerca capillare ed efficace con conseguenti ritardi nella conoscenza e nella possibilità di cura.

L'eziologia dell'HB rimane tutt'oggi sconosciuta: evidenze scientifiche indicano che sia una patologia a causa multifattoriale essendo dovuta alla compresenza di alterazioni da un punto di vista genetico (come ad esempio la sindrome di Beckwith-Wiedemann o l'alterazione del gene APC, causa della poliposi adenomatosa familiare) (25) e a importanti influenze da fattori ambientali (età della madre, alto indice di massa corporea, uso di contraccettivi, esposizione a fumo di sigaretta) (26). Recentemente è stata inoltre riscontrata una relazione fra maggiore incidenza di HB ed esposizione paterna a metalli, prodotti derivati dalla lavorazione del petrolio e vernici (26, 27). Infine, dati epidemiologici indicano una relazione fra aumento del rischio di HB, neonati con basso peso alla nascita, aumento della loro sopravvivenza ed esposizione precoce a dispositivi medicali che presentano composti chimici derivati da ftalati (in particolare di-(2-ethylhexyl) ftalato (DEHP)) (27).

Di-(2-ethylhexyl)ftalato: esposizione ed effetti biologici

Gli ftalati sono dei prodotti chimici solitamente utilizzati per ammorbidire il polivinil cloride (PVC) della plastica usata per confezioni alimentari, dispositivi medico-chirurgici (sistemi di alimentazione parenterale, intubazi-

one), saponi ed altri prodotti cosmetici, vernici, olii e derivati della lavorazione del petrolio. Gli ftalati non sono legati in maniera covalente al PVC e possono pertanto essere rilasciati in acqua, alimenti e sangue (27). In particolare, il Di-(2-ethylhexyl)ftalato (DEHP) è lo ftalato più abbondante presente nell'ambiente. In Europa l'esposizione della popolazione generale al DEHP è stata stimata essere di 2 mg/giorno valutando l'assunzione proveniente da cibo, polveri nell'aria, acqua, ect. Nel rapporto Europeo per la Valutazione del Rischio derivante dalla presenza di DEHP è stato stabilito che la dose giornaliera di tollerabilità per il DEHP è di 20 mg/kg bw/day per i neonati (<3 mesi) e le donne in gravidanza e di 48 mg/kg bw/day per la popolazione generale (28). I dispositivi medico-chirurgici principalmente costituiti di PVC possono rappresentare una fonte consistente di esposizione a DEHP: in caso di trasfusione di sangue infatti si è stimata un'esposizione media di circa 250-300 mg di DEHP equivalente a 4.2-5.0 mg/kg per un adulto che pesi circa 60 Kg (28). I neonati in trattamento presso unità di terapie intensive dopo la nascita rappresentano pertanto la classe più esposta al DEHP aumentando di circa 20 volte rispetto al normale la dose giornaliera. La conseguenza principale di questa esposizione è un aumento della produzione di metaboliti ossidati che rappresentano i principali composti da monitorare a seguito dell'esposizione a DEHP.

Negli ultimi anni alcuni studi hanno puntato la loro attenzione sui possibili effetti dell'esposizione in utero agli ftalati: in particolare, alcune evidenze portano ad una relazione fra esposizione, durata della gravidanza e alterata omeostasi degli acidi grassi della placenta con conseguenti danni al normale sviluppo del feto (28).

In particolare, in neonati nati precocemente e con un basso peso alla nascita (< a 2,5 kg) e sottoposti a cure intensive si assiste ad un sensibile aumento del rischio dovuto alla tossicità dello ftalato (41-43); i bambini nati con un peso estremamente basso (meno di 1 kg) sono stati associati con un aumento di rischio di HB pari a 56.9 volte rispetto a bambini normali (25, 26).

Sebbene il legame fra lunghi tempi di esposizione e maggiore insorgenza di HB sia biologicamente plausibile, ad oggi non ci sono ancora evidenze chiare a confermare questa teoria nell'uomo (29).

Il DEHP è in grado di modulare in maniera diretta o indiretta diversi recettori nucleari (NR) quali ad esempio il recettore attivato dal perossisoma (PPAR) ed il recettore del pregnano X (PXR). Nei roditori, il PPAR-g è in grado di indurre epatocarcinogenesi, agendo come effettore in una serie di pathways e di fattori di trascrizione. Nell'uomo il meccanismo di azione è differente in quanto non viene indotto il perossisoma; tuttavia si è riscontrato un coinvolgimento del fegato e un parallelo aumento dell'incidenza di patologie ad esse correlate. Ciò ha portato ad ipotizzare che l'attività di controllo su PPAR-g e PXR da parte del DEHP possano essere correlate all'induzione di tumori epatici: infatti è noto che il PPAR-g è coinvolto nella regolazione del metabolismo dei lipidi nel fegato e nel tessuto adiposo, e media il segnale dell'insulina coinvolta nel controllo della proliferazione degli epatociti.

Il ritardo della crescita intrauterina (IUGR) è associato a difetti nel funzionamento del pathway di IGF: in particolare sia IGF1 che IGF2 rivestono un ruolo fondamentale nello sviluppo fetale e placentare durante il periodo di gestazione. Le alte concentrazioni di IGF2 riscontrate in siero di pazienti HB indicano che questa proteina giochi un ruolo chiave interagendo con il pathway di Wnt, noto per essere altamente coinvolto nello sviluppo fetale e nell'epatocarcinogenesi. Una alterazione dei meccanismi di azione del pathway di IGF2 e di Wnt è quindi considerata alla base dell'HB.

I meccanismi molecolari coinvolti nello sviluppo e nella progressione dell'HB comprendono l'overespressione della proteina IGF2, la down-regolazione della proteina RASSF1A a seguito della ipermetilazione del gene da cui è codificata e alterazione del gene che codifica per la beta catenina (CTNNB1) coinvolto nel pathway Wnt/b-catenina. L'importanza di quest'ultimo nella regolazione della proliferazione e dello sviluppo delle cellule del fegato è

stata ampiamente dimostrata. Studi epidemiologici dimostrano che in circa il 60% dei casi di HB è possibile riscontrare una mutazione a carico del gene CTNNB1 la maggior parte delle quali è caratterizzata da delezioni (30). In molti casi di HB inoltre è stato riscontrato un incremento dei livelli di espressione del gene IGF2 e del suo recettore IGF1R rispetto a quelli normalmente riscontrati in fegato normale (31). Come noto IGF2 gioca un ruolo chiave nella crescita e nello sviluppo fetale e in diversi casi la sua deregolazione è stata associata ad insorgenza di diversi tumori fra cui quelli epatici. Infatti, durante il periodo perinatale, una alterazione nella concentrazione di IGF2 conduce a squilibri nella produzione di ormoni e fattori di crescita induzione di epatocarcinogenesi. Il coinvolgimento di IGF2 è stato correlato oltre che con l'HB anche con il tumore di Wilm, in cui il 36-50% dei casi dipendono da disomia uniparentale di origine paterna di IGF2 dovuta a perdita di eterozigotità (LOH). Pertanto, alterazioni genetiche ed epigenetiche del locus di IGF2 contribuiscono allo sviluppo di HB (32). In definitiva, l'esposizione ad agenti e fattori in grado di interferire con la via metabolica di IGF2 (come il DEHP) possono alterare l'equilibrio fra proliferazione e differenziazione degli epatociti che è alla base della insorgenza di HB.

#### Evidenze nel modello animale

L'HB è ampiamente studiato nel topo dove, seppur raro, può insorgere in maniera spontanea. Il tumore in topo deriva da cellule endodermiche pluripotenti, per cui anche se non del tutto simile è paragonabile al tumore umano. La principale differenza fra il tumore epatico del topo rispetto a quello umano è l'insorgenza tardiva. L'impiego di DEHP su topi di laboratorio ha fatto osservare effetti sullo sviluppo riproduttivo, cambiamenti a livello endocrino (inclusi difetti a livello della tiroide) e proliferazione di perossisomi a livello epatico che causano un aumento consistente del metabolismo di acidi grassi; quest'ultimo punto rappresenta l'effetto principale della risposta agli ftalati nel topo.

Nel topo adulto il DEHP è in grado di

promuovere la formazione di tumore attraverso l'attivazione del PPAR- $\alpha$  (33); il DEHP sembra essere in grado di alterare il metabolismo del glucosio a livello epatico nel ratto adulto. La sintesi e l'accumulo di glicogeno epatico rappresentano un evento chiave nello sviluppo del nascituro e pertanto è stato ipotizzato che gli effetti dell'esposizione al DEHP sul fegato in epoca pre-natale possano ripercuotersi anche dopo la nascita e portare a profondi cambiamenti a livello del corretto sviluppo epatico del topo, nonché sul suo metabolismo di glucosio e dei lipidi. Cambiamenti così profondi a livello della programmazione epatica possono portare, in epoca post-natale, alla formazione di tumori epatici fra i quali anche l'HB (31). Un recente studio condotto su topi, all'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione fra il gruppo sperimentale del Centro Nazionale Malattie Rare ed il Reparto di Tossicologia alimentare e veterinaria del Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, ha dimostrato che l'esposizione a DEHP in utero è in grado di alterare il corretto sviluppo del fegato causando in maniera dose correlata i) aumento di epatosteatosi, ii) diminuzione di accumulo di glicogeno, iii) aumento di beta catenina intracitoplasmatica suggerendo in definitiva che il DEHP è in grado di alterare lo sviluppo post-natale interagendo con il corretto funzionamento del metabolismo del glicogeno (34). ■

## MicroRNA, malattie rare e fattori ambientali

Il rapido processo tecnologico e l'integrazione multidisciplinare consente approcci innovativi sia dal punto di vista diagnostico che della conoscenza scientifica.

I microRNA (miRNA) sono una nuova classe di piccole molecole di RNA che regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale (35). I miRNA sono importanti in vari processi omeostatici, quali la proliferazione e la morte cellulare; molti di essi sono espressi in modo aberrante in diversi tipi di cancro funzionando sia come proto-oncogeni che come soppressori tumorali.

La stretta correlazione tra miRNA e



stato patologico può essere evidenziata sia da studi sui profili di espressione dei miRNA che da esperimenti funzionali. Sono stati riscontrati alterati profili di espressione dei miRNA in molti tipi di cancro (36).

Recenti indagini hanno evidenziato come i miRNA possano regolare i livelli di espressione di geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci e nella risposta agli xenobiotici (37).

I miRNA hanno come potenziali target anche gli RNA messaggeri di enzimi deputati alla metilazione del DNA e possono regolare la struttura della cromatina modificando un istone-chiave. Ad esempio miR-140, espresso nella cartilagine, nel topo può avere come target l'enzima istonedeacetilasi 4 (38). A sua volta l'espressione dei miRNA può essere regolata da fattori epigenetici in quanto è possibile che i miRNA presenti negli introni possano essere trascritti da promotori presenti in regioni CpG regolate dalla metilazione del DNA, quali IGF2 (39).

La relazione tra miRNA e fattori epigenetici può mediare l'impatto della riprogrammazione epigenetica in risposta a un'esposizione ambientale su un gruppo di altri geni, e i miRNA possono agire modificando a loro volta la struttura della cromatina al punto da essere considerati regolatori dei meccanismi di metilazione del DNA. Xenobiotici, come gli interferenti endocrini, possono avere un'azione multifunzionale essendo associati alla regolazione dei miRNA coinvolti nei processi fisiologici e nelle malattie estrogeno-regolate (39).

Ad oggi pochi studi sono stati condotti sull'interazione che l'ambiente ha nell'espressione dei microRNA. Tuttavia, studi sugli effetti delle radiazioni ionizzanti su miRNA hanno messo in evidenza il loro coinvolgimento nel controllo delle proteine deputate al riparo del danno indotto al DNA. Fra i fattori ambientali più studiati aventi effetti sull'espressione dei microRNA negli ultimi anni i folati hanno ricoperto un ruolo predominante. L'acido folico è essenziale nel metabolismo degli acidi nucleici e della sintesi proteica; la sua supplementazione in epoca preconcezionale rappresenta infatti un valido aiuto nella prevenzione di difetti congeniti. Un recente studio ha

dimostrato che la deficienza di folati induce alterazioni nell'espressione di specifici microRNA (hsa-miR-222, hsa-miR-145, hsa-miR-146, hsa-miR-345 and hsa-miR-205) (40).

Nel caso dell'arsenico (As) non si può escludere che il ruolo tossico sia anche l'esito di alterazioni dell'espressione genica dei miRNA in stadi critici dello sviluppo. I risultati di uno studio comparativo realizzato su fibroblasti esposti ad arsenico di sodio hanno evidenziato, rispetto ai controlli, l'alterazione di alcuni miRNA (hsa-miR-210, 22, 34a, 221, 222), gli stessi che venivano alterati dall'assenza di folati nel terreno di coltura. Tali dati trovano giustificazione nel fatto che l'As può agire alterando il metabolismo delle unità mono-carbionose e quindi determinare una diminuzione della metilazione del genoma cellulare (40, 41).

Infine, studi condotti presso il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità su pazienti HB e HCC hanno dimostrato che 13 microRNA sono in grado di differenziare lo stato neoplastico dal tessuto normale; lo stesso studio ha evidenziato che alcuni microRNA (miR-214, miR-199, miR-150, miR-125, miR-148) sono anche validi marcatori in grado di distinguere un istotipo tumorale da un altro e più precisamente un epatoblastoma da un epatocarcinoma. L'identificazione di microRNA coinvolti nel controllo dei geni connessi con l'epatocarcinogenesi ha consentito di correlare l'espressione di alcuni oncogeni descritti in altri tumori con l'epatoblastoma (35). ■

#### ■ Bibliografia

1. Halsted CH. Intestinal absorption of dietary folates. In: Folic acid Metabolism in Health and Disease. Picciano MF, Stokstad ELR and Gregory JF (eds). Wiley-Liss: New York, 1990; 23-45.
2. Gregory JF. The bioavailability of folate. In: Folate in Health and Disease. ed LB Bailey New York. Marcel Dekker Inc, 1995; 195-236.
3. Wilson FA, et al. Tissue methionine cycle activity and homocysteine metabolism in female rats: impact of dietary methionine and folate plus choline. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Apr; 296(4): E702-13.
4. Solanky N et al. Expression of folate transporters in human placenta and im-

plications for homocysteine metabolism. *Placenta.* 2010 Feb; 31(2): 134-43.

5. Esteller M. Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *J Pathol* 2002; 196: 1-7.
6. Muhle R. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113: e472-e486.
7. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999; 20: 519-29.
8. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Aug; 28(8): 680-9.
9. Koren G (Ed.). *Maternal-fetal toxicology: a clinicians' guide.* New York: Marcel Dekker; 1994.
10. Elmazar MM, Nau H. Methotrexate increases valproic acid-induced developmental toxicity, in particular neural tube defects in mice. *Teratog Carcinog Mutagen* 1992; 12: 203-10.
11. Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, Bardy AH. Serum folate concentrations during pregnancy in women with epilepsy: relation to antiepileptic drug concentrations, number of seizures, and fetal outcome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 577-9.
12. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-14.
13. Lucock MD, Wild J, Schorah CJ, Levene MI, Hartley R. The methylfolate axis in neural tube defects: in vitro characterisation and clinical investigation. *Biochem Med Metab Biol* 1994; 52: 101-14.
14. Alonso-Aperte E, Ubeda N, Achon M, Perez-Miguelsanz J, Varela-Moreiras G. Impaired methionine synthesis and hypomethylation in rats exposed to valproate during gestation. *Neurology* 1999 Mar 10; 52(4): 750-6.
15. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610.
16. Andrès E, Noel E. Serum folate and Vitamin B12 levels in women using modern oral contraceptives (OC) containing 20 microg ethinyl estradiol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Aug 10; 115(2): 241-2.
17. Matok I et al. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Dec; 68(6): 956-62
18. Wen SW, Zhou J, Yang Q, Fraser W, Olatunbosun O, Walker M. Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-me-



- diated adverse pregnancy outcomes. CMAJ. 2008 Dec 2;179(12):1263-8
19. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;153: 961-8.
  20. Wallock-Montelius LM et al. Chronic ethanol perturbs testicular folate metabolism and dietary folate deficiency reduces sex hormone levels in the Yucatan micropig. *Biol Reprod.* 2007 Mar;76(3):455-65
  21. Bound JP, Harvey PW, Francis BJ, Awwad F, Gatrell AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control study. *Arch Dis Child* 1997;76:107-12.
  22. Wlodarczyk B, Spiegelstein O, Gelineau-van Waes J, Vorce RL, Lu X, Le CX, Finnell RH. Arsenic-induced congenital malformations in genetically susceptible folate binding protein-2 knockout mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;177:238-46.
  23. Abdel Nour AM, Ringot D, Guéant JL, Chango A. Folate receptor and human reduced folate carrier expression in HepG2 cell line exposed to fumonisin B1 and folate deficiency. *Carcinogenesis*. 2007 Nov;28(11):2291-7
  24. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004 VOL: 364, P: 2097-105.
  25. Roebuck DJ, Perilongo G. Hepatoblastoma: an oncological review. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 183-6.
  26. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 818-28.
  27. Reynolds P, Urayama KY, Von Behren J, et al. Birth characteristics and HB risk in young children. *Cancer* 2004; 100: 1070-6.
  28. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR). Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. European Commission 2008. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihr/docs/scenihr\\_o\\_014.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_014.pdf)
  29. Salvatore M, Lorenzetti S, Maranghi F, Mantovani A, Taruscio D. Molecular link(s) between hepatoblastoma pathogenesis and exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate: a hypothesis. *Folia medica*, 2008;50(4):17-23.
  30. Koesters R, von Knebel Doeberitz M. The Wnt signaling pathway in solid childhood tumors. *Cancer Lett* 2003; 198: 123-38.
  31. Yuan E, Li CM, Yamashiro DJ, Kandel J, Thaker H, Murty VV, Tycko B. Genomic profiling maps loss of heterozygosity and defines the timing and stage dependence of epigenetic and genetic events in Wilms' tumors. *Mol Cancer Res*. 2005;3:493-5.
  32. S Honda, Y Arai, M Haruta, F Sasaki, M Ohira, H Yamaoka, H Horie, A Nakagawara, E Hiyama, S Todo, and Y Kaneko Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypermethylation of the H19 differentially methylated region in hepatoblastoma. *Br J Cancer*. 2008;99(11): 1891-18
  33. Gonzalez FJ, Shah YM. PPAR : Mechanism of species differences and hepatocarcinogenesis of peroxisome proliferators. *Toxicology*. 2008;246(1):2-8.
  34. Maranghi F, Lorenzetti S, Tassinari R, Moracci G, Tassinari V, Marcocchia D, Di Virgilio A, Eusepi A, Romeo A, Magrelli A, Salvatore M, Tosto F, Viganotti M, Antocchia A, Di Masi A, Azzalin G, Tanzarella C, Macino G, Taruscio D, Mantovani A. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate affects liver morphology and metabolism in post-natal CD-1 mice. *Reprod Toxicol*. 2010;29(4):427-32.
  35. Magrelli et al. *Translational Oncology*; 2009,2(3):157-63
  36. Calin GA, et al. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:857-66
  37. Saito Y. Epigenetic activation of tumor suppressor microRNAs in human cancer cells. *Cell Cycle* 2006;5: 2220-2.
  38. Tuddenham L. The cartilage specific microRNA-140 targets histone deacetylase 4 in mouse cells. *FEBS Lett* 2006; 580: 4214-7
  39. Chuang JC. Epigenetics and MicroRNAs. *Pediatr Res*. 2007;61:24R-29R.
  40. Marsit CJ. Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis* 2006; 27: 112-6.
  41. B. Ficociello, et al. Epigenetica ed esposizione ambientale a xeno biotici. *G Ital Med Lav Erg* 2010;32:13-22. ■

# **I** L MEDICO DI FRONTE AL MOVIMENTO DELLA DECRESITA: TRA APPROPRIATEZZA E RISPETTO DELL'AMBIENTE

**Gianfranco Porcile**

Oncologo, ISDE Italia (International Society of Doctors for Environment)

## **Introduzione**

Innanzitutto una premessa: analizzare quale possa essere la posizione del medico di fronte al movimento della decrescita vuol dire prendere in

considerazione dati scientifici pubblicati in letteratura, ma anche, e forse soprattutto, addentrarsi nel campo delle problematiche sociali, ambientali e delle relative implicazioni etiche e

deontologiche.

Se oggi la cosiddetta "crisi" è crisi sociale, ieri si trattava di crisi economica; ma dobbiamo renderci conto che prima ancora è stata crisi eminente-



mente finanziaria: questo meccanismo tutto finanziario, che sta stravolgendo le nostre esistenze, non è altro che l'implosione di un mal-inteso concetto del "progresso". (1)

Con l'attenzione reiterata ai problemi economici e finanziari della nostra società si cerca anche di distrarre l'attenzione da due problematiche tipiche del nostro modo di vivere oggi:

- a) quella che Erri De Luca ha chiamato in un suo libro "La società del Porcospino": come quest'ultimo mangia di tutto, dai rifiuti alle prelibatezze, così noi oggi non sappiamo distinguere quello che è più importante da quello che lo è meno. Salute, ambiente, famiglia, lavoro sono valori ben più preziosi di denaro, successo, carriera, divertimenti, sesso, ecc.
- b) siamo passati dalla Società dei Diritti (diritto alla salute, alla sessualità, al paesaggio, alle varie libertà civili, ecc.) alla Società dei Bisogni: bisogni reali e bisogni indotti dalla propaganda e dalla pubblicità martellante su tutti i mass-media. E la soddisfazione del bisogno significa pagamento, tariffa, tassa, ticket, ecc.; anche per necessità primarie come salute, scuola, trasporti il cittadino sempre di più è chiamato a pagare in toto o in parte. (2)

Ma analizziamo il cosiddetto "progresso" dal punto di vista della sanità e delle conseguenze sulla salute: le "parole d'ordine" di questo tipo di sviluppo, più vicino al "beneavere" che al benessere, possono essere tante ma ne ricordiamo soltanto tre:

- 1) La Società delle Immagini si è imposta anche in Medicina: spesso l'uso di radiazioni è diventato un "abuso". Non ci si riferisce qui a quelle usate a scopo terapeutico, ma in particolare ad un impiego spesso inappropriato delle radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico. Il consumismo sanitario si è manifestato sotto forma di esagerato consumo di farmaci e impiego delle tecnologie radiologiche spesso superiore alle reali necessità di tutela della salute. Sembra pleonastico ricordare che le radiazioni ionizzanti sono cancerogene e, in particolare, leucemogene. (3)

- 2) L'energia nucleare: tutti conoscono le conseguenze di un incidente ad una centrale nucleare, anche se spesso si tende a minimizzarne gli effetti catastrofici (4); pochi sanno che anche con il "normale" funzionamento si pagano pesanti conseguenze sulla salute, in particolare leucemie acute nei bambini, nelle popolazioni residenti vicino agli impianti: lo dimostrano dati relativi a Gran Bretagna, Francia, Germania ed anche Italia, anche se per alcuni di questi risultati non è possibile ancora esprimere una conclusione definitiva (5). Ricordiamo qui, per brevità, i risultati allarmanti di un recente studio tedesco, noto con l'acronimo KIKK (Kinderkrebs in der Umgebung von KernKraftwerken, Cancro Infantile nei dintorni delle centrali nucleari), che ha descritto 1592 casi di tumori solidi (molti dei quali di origine embrionale) e 593 leucemie infantili in bambini di età inferiore a 5 anni, residenti negli anni 1980-2003 nei dintorni delle 16 centrali tedesche. Purtroppo la lobby del nucleare, con capofila la AIEA (Agenzia Internazionale Energia Atomica,) ha sempre remato contro una trasparenza ed una diffusione dei dati che permettessero ai cittadini di conoscere la verità (6-7).

- 3) L'amianto o asbesto: questa fibra naturale è un cancerogeno di I Classe secondo la IARC (Agenzia Internazionale Ricerca Cancro) di Lione. La nostra società ha usato a più non posso questo minerale non soltanto in Italia; per quanto la prima segnalazione di tossicità risalga agli anni '30, soltanto negli anni '90 in Italia è stata approvata una legge che ne vieta l'estrazione e l'impiego. Risultato: oggi i cancri da asbesto (mesoteliomi pleurici e peritoneali) sono in aumento e non abbiamo fondi sufficienti per smaltire tale sostanza e bonificare i manufatti e i terreni inquinati da quantità enormi di tale minerale (8). Sembra pleonastico aggiungere che anche la esposizione non professionale ad amianto è dimostrato causare l'insorgenza di mesoteliomi maligni anche in Italia (9). Lo strano caso della storia dell'asbesto merita di es-

sere conosciuto perché esemplare e paradigmatico di come fattori sociali ed economici si incrocino con fattori scientifici e medici: consigliamo di approfondire questa storia poco edificante ma molto istruttiva, andando a leggere quanto scrive Renzo Tomatis, che di amianto molto si occupò, nel Libro "L'ombra del dubbio"(10).

L'elenco potrebbe continuare, ma la conclusione è una soltanto: un visione meramente economica del nostro cosiddetto progresso ci ha fatto trascurare le conseguenze ambientali delle nostre scelte e ci ha regalato pesanti sequele patologiche a carico degli esseri viventi, umani e non.

Ma il risultato di questo modo di vivere si dimostra oggi con un dato estremamente allarmante: l'aumento della incidenza di cancro nei bambini. In Italia sta aumentando del 2% annuo, esattamente il doppio che negli altri paesi europei; e nei primi 12 mesi di vita addirittura l'aumento è del 3,2% annuo. Ma ci sono altre conseguenze di questo tipo di società: una per tutte, un fenomeno del tutto attuale: il bullismo, figlio della solitudine dei giovani. I giovani, oggi, grazie a mass-media e assenza dei valori, seguono sempre di più il richiamo del "ho diritto a tutto, e subito". I beni comuni o degli altri sono le prime vittime: le auto degli altri, i giardini pubblici, gli arredi per le strade...E poi si va avanti con le prepotenze, le molestie sessuali, le provocazioni, le gazzarre, gli scontri, le violenze, le aggressioni, ecc. magari con il suggello della foto o del video da mandare su "you tube". Nell'ultimo anno, secondo una recente statistica, oltre un quarto dei bambini e oltre un quinto degli adolescenti dichiara di essere stato vittima di vere e proprie azioni di bullismo (11). Non ci si pensa, ma è anche il modo logorante e stressante di vivere, senza verde e senza spazi comuni, nelle nostre città, che favorisce questo tipo di "malattia". ■

## E allora?

**C**ominciamo ad immaginare un modello socio-economico diverso da quello attuale: un cambiamento radicale si impone, a nostro avviso, come necessità assoluta per evitare

una drammatica catastrofe.

Grande silenzio, sovrana indifferenza e polemiche pretestuose investono la proposta che va sotto il nome di "decrecita": tutto pur di non prenderla sul serio.

Eppure scrive Latouche, il "padre" della "Decrescita Felice": "Decrescita è un "termine esplosivo", che cerca di interrompere la cantilena dei "drogati" del produttivismo. Decrescita significa abbandonare radicalmente l'obiettivo della crescita, un obiettivo il cui motore non è altro che la ricerca del profitto da parte dei detentori del capitale e le cui conseguenze sono disastrose per l'ambiente. Si potrebbe parlare di "a-crescita", poiché si tratta di abbandonare la fede e la religione della crescita, del progresso e dello sviluppo". (12)

Certo, dobbiamo fare attenzione ai fanatismi e, come ci ricorda Federico Rampini in "Slow Economy", non cadere nello snobismo: "Chi ha già tutto, e possiede anche il superfluo, può permettersi di affrontare con serenità un periodo in cui l'economia sta ferma. Ma gran parte della popolazione mondiale – inclusi milioni di italiani – non sa che farsene dello sviluppo zero. Teme che la Slow Economy prolunghi all'infinito le ristrettezze"(13). E' chiaro che il discorso riguarda il nostro tipo di sviluppo, quello della opulenta società occidentale con il mito del denaro e la droga del profitto. ■

## Che fare?

La prima cosa da fare, quindi, è invertire radicalmente la rotta della privatizzazione dei beni comuni, cominciando dall'acqua e dalle fonti energetiche, dal territorio e dal sottosuolo, dall'aria e dalle foreste, ecc.: in una parola tutto quanto chiamiamo "ambiente".

La domanda è: come venirne fuori? La risposta non può che essere una sola: "La responsabilità è di tutti. Tutti sono responsabili dell'ambiente e del mondo in cui viviamo. Tutti, uno per uno, dobbiamo cambiare: basta con la crescita ossessiva (Il bene-male-detto PIL!): dobbiamo ricercare uno sviluppo compatibile con l'ambiente e con la salute".

Un esempio ci arriva da coloro che hanno cercato di sostituire il PIL con

un indicatore più vicino alla reale qualità della vita. Una lezione preziosa ci giunge, ad esempio, dallo stato del Bhutan, abbarbicato sulle montagne della catena dell'Himalaya, che ha adottato un indicatore che misura il benessere dei cittadini: il FIL: la Felicità Interna Lorda (14).

Dobbiamo una volta per tutte uscire dall'equivoco che confonde essere e avere, benessere e "beneavere". Ce lo aveva già detto Erich Fromm nel libro "Avere o essere" (15), ma mi piace richiamare le parole di Francesco Gesualdi, allievo di Don Milani: "...Quello che la pubblicità propone non è il benessere, ma il beneavere, ed è questo che dobbiamo spiegare alla gente. Il beneavere è parziale, mentre il benessere è totale. Il beneavere è degradante, mentre il benessere è edificante. Il beneavere declassa la persona a un ammasso di carne che ha solo desideri sensuali. Il benessere, invece, considera la persona in tutte le sue dimensioni: materiale e affettiva, sensuale e intellettuale, sociale e spirituale. Abbiamo bisogno di mangiare, ma anche di un ambiente pulito. Abbiamo bisogno di godere, ma anche di pensare. Abbiamo bisogno di sicurezze materiali, ma anche di rapporti affettivi. Esiste vero benessere solo se tutte queste esigenze sono appagate in maniera armonica..." (Francesco Gesualdi, Il mercante d'acqua (16). ■

## E il medico? Cosa può/deve fare il medico?

Infatti la domanda fondamentale è: noi medici cosa possiamo fare?

Le scelte possono essere molteplici ed eterogenee: a puro titolo esemplificativo individuerò 5 priorità:

- a) Appropriata: appropriatezza prescrittiva di farmaci ed esami diagnostici, appropriatezza organizzativa, appropriatezza economica: un netto rifiuto a qualunque forma di Medicina difensiva, un No forte e chiaro al Consumismo Sanitario. Le conseguenze saranno soltanto positive: risparmio economico e miglior impiego delle risorse, tossicità ed effetti collaterali evitati, snellimento delle liste d'attesa.
- b) Aggiornamento sostenibile: meno viaggi, specie in aereo, per congressi scientifici e impiego

sempre più diffuso ed efficace del Web: tele-video-conferenze, internet, FAD (Formazione A Distanza),nuove tecnologie informatiche e/o network sociali (face-book,ecc.),ecc..

- c) Il cosiddetto "Ambulatorio Verde": con le 4 Erre: a) Risparmio energetico con un uso oculato delle risorse: es. impiego di detersivi non tossici e non inquinanti per la pulizia dei locali,ecc.), b) Riciclo: uso di materiali Riciclati e Riciclabili (carta, vetro, plastica,ecc.), c) Recupero delle materie seconde (per rifiuti non speciali o tossici: es. carta,ecc.), d) Razionalizzazione delle risorse (esempio spazi, attrezzature, personale in comune con altri colleghi,ecc., compatibilmente con le esigenze igieniche, di profilassi e di privacy del paziente).
- d) Prevenzione primaria (eliminazione delle cause di malattia) e secondaria (diagnosi precoce) delle malattie: che passano anche attraverso una educazione sanitaria dei pazienti e dei cittadini finalizzata a diminuire le noxe ambientali delle patologie e modificare gli stili di vita non corretti. In una parola informazione, formazione e aggiornamento finalizzati all' "Educazione alla salute" (17).
- e) Attenzione all'impatto energetico e conseguente privilegio del contesto organizzativo più sostenibile (es. estensione della domiciliarizzazione delle cure, assistenza in Rete allo scopo di evitare, per quanto possibile, spostamenti del paziente e dei familiari, implementazione comunicazioni telefoniche e posta elettronica, telemedicina,ecc.).

Non dobbiamo pensare che tutto sia ancora futuribile: qualcosa si sta già muovendo adesso in questo senso. Ad esempio l'interessante esperienza della "Green-Oncology" che sta approdando anche in Italia (18).

In tal modo la Decrescita del medico sarà sicuramente "Decrescita Intelligente": nel nome della Buona Medicina e con un indubbio vantaggio per tutta la società, di cui facciamo parte tutti, noi medici, i cittadini in generale ed i nostri pazienti. ■



## ■ Bibliografia

- 1) Pietro Raitano. Editoriale e sommario. *Altreconomia* n.124, pag 3, febbraio 2011
- 2) Paul Hawken. *Moltitudine inarrestabile*. Ed. Ambiente, maggio 2009
- 3) Mariano Dimonte. L'abuso di esami radiologici: metafora della società post-moderna, dei nuovi media e dei consumi. *Recenti Progressi in Medicina* vol.99, n.3, marzo 2008, pag 125-128
- 4) Vassily B. Nesterenko e Alexey V. Yablokov, The Difficult Truth about Chernobyl, *Annals of the New York Academy of sciences*, volume 1181, 2009 Ghirga G. Cancer in children residing near nuclear power plants: an open question. *Ital J Pediatric* 2010, sep.10, 36 (1), pag.60
- 5) Committee on the Medical Aspects of Radiation in the Environment. Fourth Report. London: Department of Health; 1996. The incidence of cancer and leukemia in young people in the vicinity of the Sellafield site, West Cumbria: further studies and an update of the situation since the publication of the report of the Black Advisory Group in 1984
- 6) Massimo Bonfatti. Il naso lungo di Chernobyl. Carlo Spera Editore, novembre 2010
- 7) Angelo Baracca, Ernesto Burgio, Terra sabato 5 marzo 2011, anno VI, n.54
- 8) Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Cape Province. *Br J Ind Med* 1960 oct; 17: pag. 260-271
- 9) Mirabelli D, Canone D, Merler E, et al. Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesotheliomas in the Italian national Registry of Mesotheliomas, *Occup Environ Med* 2010 nov., 67 (11), pag: 792-794
- 10) Renzo Tomatis, L'ombra del dubbio, Sironi Editore, marzo 2008 (pubblicato postumo)
- 11) Paola Tabarini. Ragazzi e bullismo. *Elixir di Salute*, anno XII, gennaio/febbraio 2011, pag.:48-50
- 12) Redazione: Editoriale. *Viottoli* anno XI, n2/2008, pag.: 1-2
- 13) Federico Rampini. *Slow Economy*. Edizioni Strade Blu Mondadori, ottobre 2009
- 14) Autori Vari: Dossier: Benessere oltre misura, *la Nuova Ecologia* anno XXXI, n. 1, pag.:47-58, gennaio 2011
- 15) Erich Fromm. *Avere o essere?*. Arnoldo Mondadori Editore, marzo 1977
- 16) Francesco Gesualdi. *Il mercante d'acqua*. Feltrinelli Editore, maggio 2007
- 17) L.Tomatis. Prevenzione primaria e mortalità evitabile. *GEA Giornale Europeo di Aerobiologia, Medicina ambientale e Infezioni aerotrasmesse* 1(suppl), 2005: pag.20.
- 18) Salvatore Palazzo. *Per un'oncologia sostenibile: teoria e pratica della Green Oncology*. Il Pensiero Scientifico Editore, novembre 2010. ■

# AUMENTANO I TUMORI NEI BAMBINI CHE VIVONO VICINO ALLE CENTRALI NUCLEARI

**Giuseppe Miserolti**

Presidente dell'Ordine dei Medici di Piacenza

Nel normale funzionamento di qualsiasi centrale nucleare (anche in assenza di incidenti o fughe radioattive) vengono inevitabilmente e obbligatoriamente prodotte ed immesse nell'ambiente esterno una serie di sostanze radioattive, che entrano anche nella catena alimentare dell'uomo. In particolare, il trizio e il carbonio 14 sono le sostanze eliminate in maggiore quantità dai normali fumi e vapori emessi dalle centrali nucleari. Il trizio ha una emivita (tempo

di dimezzamento della carica radioattiva) di circa 10-12 anni ed è praticamente un idrogeno più pesante che viene in parte respirato e in parte assunto con acqua e alimenti da parte dell'uomo. Questa sostanza entra nei liquidi biologici umani e si concentra enormemente nel sangue, rimanendo nel nostro organismo e in tutti i tessuti corporei fino al decadimento e alla completa eliminazione. Il carbonio 14 ha invece un'emivita di migliaia di anni e quindi diventa un componente

stabile dei nostri tessuti. Si tratta di cancerogeni mutageni ad azione dis-embriogenetica, cioè provocano tumori e malformazioni (interferiscono nello sviluppo dei feti umani). Queste sostanze, vengono prodotte nel NORMALE CICLO DI FUNZIONAMENTO DI TUTTE LE CENTRALI NUCLEARI. Ma c'è di più: il KICK study, commissionato dal Governo tedesco e condotto dai migliori epidemiologi dell'Università di Magonza, con rilevazioni riferibili agli anni dal 1980 al 2003 che riguar-



davano le 15 centrali nucleari attualmente in funzione, ha provato senza ombra di dubbi che i bambini che vivono nei pressi di una centrale nucleare si ammalano più frequentemente di leucemie (più del doppio rispetto ai non esposti). La probabilità di ammalarsi di leucemia, è direttamente proporzionale alla vicinanza chilometrica con la centrale nucleare, ridimensionando tutte le giustificazioni pro-nucleare basate sulla presenza di centrali a poche centinaia di chilometri dai nostri confini nazionali. Infatti, entro i 5 km dalle centrali nucleari è massimo l'aumento del rischio di ammalarsi di leucemie infantili (aumenti del 220%) e di tumori embrionogenetici (aumenti del 160%). Anche il fattore tempo sembra essere determinante per quanto riguarda l'esposizione alle radiazioni. I francesi stanno già avendo pesanti ricadute in termini di tumori della tiroide, che rappresentano le prime manifestazioni neoplastiche in ordine di tempo, ma ben altre conseguenze potranno verificarsi nei prossimi decenni. Nessuno dice che in Francia la frequenza di tumori tiroidei è aumentata del 300% nelle donne e del 180% negli uomini in soli venti anni. C'è poi il problema dei lavoratori: uno studio americano ha infatti dimostrato un aumento dei linfomi negli uomini che hanno lavorato presso centrali nucleari per 35 anni. Lo stesso concetto di limiti di esposizione professionale è fondato più su di una valutazione di accettabilità sulla base del rapporto costi/benefici per i lavoratori, che vengono comunque indennizzati economicamente, non esistendo una possibilità scientifica di definire soglie di esposizioni corrispondenti ad assenza di pericoli per la salute. Non bisogna dimenticare, poi, che la lavorazione dell'uranio per scopi civili (le centrali) produce il plutonio necessario a costruire testate nucleari. Si confuta anche la presunta economicità del nucleare: non vengono mai compresi nel computo dei costi, tutti quei costi legati alle dismissioni e

smaltimenti delle scorie delle centrali nucleari. Il 40% dell'acqua di superficie del territorio francese viene impiegata per raffreddare il calore prodotto in enormi quantità nelle centrali nucleari. Non si dimentichi a tal proposito che dal punto di vista termodinamico le centrali termonucleari hanno rendimenti molto bassi (36-38%). La scarsa flessibilità di questi impianti consente alla Francia di dover esportare energia (specie nei fine settimana e di notte) ai Paesi limitrofi (a costi bassissimi). Ma nei giorni e nelle ore di punta è costretta ad importare energia a sua volta a causa di un'irrazionale impostazione dell'utilizzo termodinamico della corrente elettrica (boiler e fornelli elettrici etc.) Il nucleare quindi non è economico. Lo dimostra un articolo del Wall Street Journal del Maggio 2008, in cui si concludeva che le centrali nucleari hanno costi imprevedibili e sono da ritenersi fuori mercato. E poi: che valore diamo alla vita di un bambino che potrebbe essere nostro figlio o nostro nipote? Dobbiamo proprio pagare questo tributo al mondo degli affari quando esistono valide alternative che sono a tuttoggi affrontate con grande decisione negli altri Paesi? Non si trascuri inoltre il problema irrisolto (ed irrisolvibile) dello stoccaggio delle scorie. I costi per chiudere il ciclo dell'uranio e delle sue scorie non vengono mai considerati. In effetti si sa solo che sono enormi e non quantificabili. Gli Stati Uniti dopo oltre un ventennio in cui hanno speso cifre folli (80 miliardi di dollari) hanno rinunciato - per decisione del Presidente Obama - ad ulteriori investimenti nel sito di Yucca Mountain. Di fatto - molte delle scorie nucleari delle centrali di tutto il mondo - giacciono all'interno delle territorio di ubicazione delle centrali stesse. Diversi Paesi europei dopo la pubblicazione di questi rapporti e studi internazionali stanno rivedendo le proprie opzioni energetiche a sfavore del nucleare. La Germania, in particolare, ha recentemente fatto sapere ch en-

tro il 2050 sarà in grado di produrre tutta l'energia elettrica di cui ha necessità tramite le fonti rinnovabili. Sono, infine, sempre possibili i rischi di incidenti veri e propri come dimostra la tragedia di Chernobyl e la parziale fusione del nocciolo a Three Mile Island; senza trascurare il gravissimo recente incidente di Fukushima in Giappone. I numeri di incidenti definiti come minori secondo la scala INES (International Nuclear Event Scale) sono numerosissimi e puntualmente celati: solo in Francia sono molte centinaia e le conseguenze in termini di aumento della morbilità e mortalità per tumori nelle aree limitrofe sono significativi. Infine, va puntualizzato che il risparmio energetico da parte dei cittadini (ovvero quelle semplici misure come la razionalizzazione dell'utilizzo delle luci o il semplice spegnimento degli apparecchi in stand-by) consente di risparmiare circa il 3% del fabbisogno energetico nazionale dell'Italia. E quanto corrisponde all'incirca alla produzione di energia ottenibile con l'attivazione delle proposte centrali nucleari. E non c'è dubbio che eliminare i consumi inutili sia una strategia più sicura del nucleare! Senza trascurare i positivi effetti sulle bollette delle famiglie italiane. ■

#### ■ Bibliografia

- Ian Fairlie- Childhood leukemias near nuclear power stations - Environmental Health 9/2009.
- Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M: Leukemias in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. Int.J.Cancer 2008, 122: 721-726
- BfS: Unanimous Statement by the Expert Group commissioned by the Bundesamt für Strahlenschutz on the KIKK Study German Federal Office for radiation Protection. Berlin, Germany 2007.
- M.C. Hatch, S Wallenstein, J Beyea, JW Nieves, And M Susser: Am.J. Public Health. 1991, June 81: (6): 719-724. ■



# LA PROTESI INVERSA DI SPALLA: SOLO TRATTAMENTO DI SALVATAGGIO O VERA POSSIBILITA' DI RITORNO AD UNA VITA ATTIVA?

**Alberto Picinotti, Egidio Giusti, Sabrina Senesi,  
Leonardo Felici**

Medico Chirurgo Specialista in Ortopedia e Traumatologia\*, Medico Chirurgo Specialista In Ortopedia e Traumatologia e Medicina dello Sport\*, Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Generale\*, Medico Chirurgo Specialista in Ortopedia e Traumatologia e Chirurgia della Mano\*

\*CENTRO CHIRURGICO TOSCANO già Casa di Cura Poggio del Sole in Arezzo

## ■ Riassunto

La protesi inversa di spalla nasce negli anni '980 dalla necessità di dare una risposta a tutti quei pazienti over 65 anni di età che si presentano con un quadro clinico di "spalla pseudo paralitica", cioè una spalla incapace di elevare la mano fino al volto della persona e associata ad un dolore gravativo resistente alle comuni cure mediche, fisiche e infiltrative.

Da intervento riservato a casi rari e selezionati, negli anni si è sempre più diffuso il suo utilizzo, visti i buoni risultati clinici immediati e a distanza di anni. ■

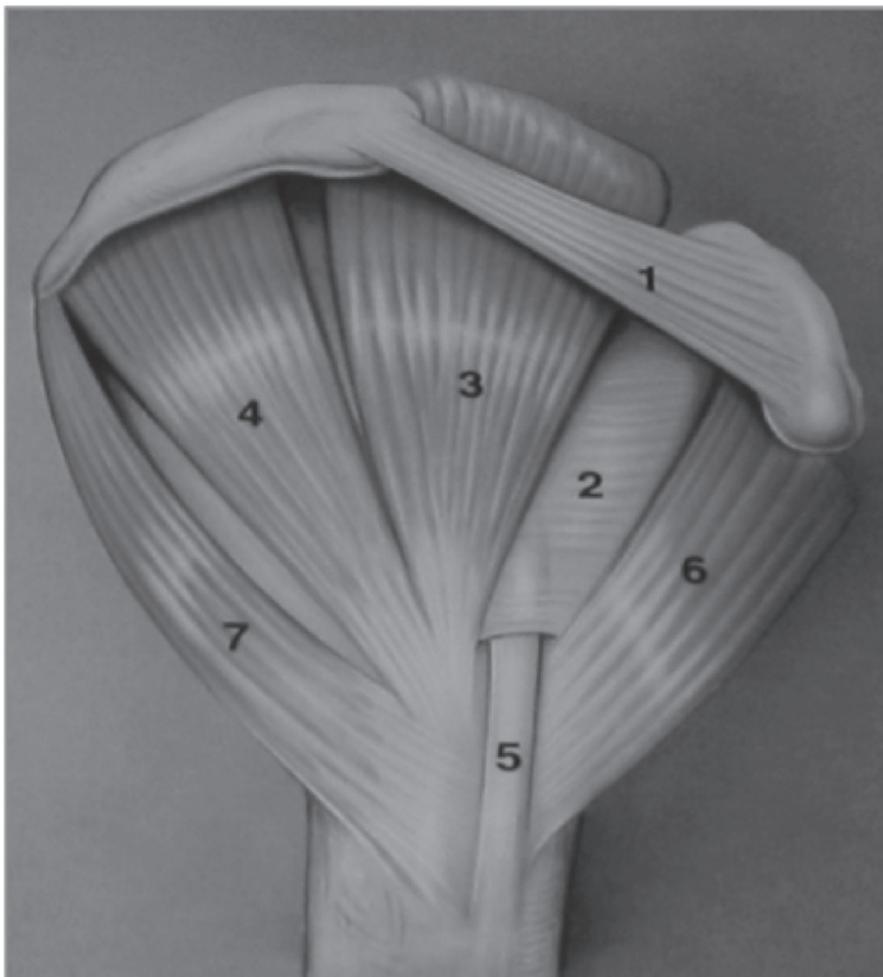
## ■ Parole chiave:

protesi, inversa, spalla, cuffia ■

## Introduzione

La CUFFIA DEI ROTATORI è l'insieme di 5 muscoli che permettono il movimento della spalla durante la vita della persona. Essa è lo stabilizzatore dinamico principale della spalla. E' costituito dai muscoli sovrapi-

noso, sottospinoso, piccolo rotondo, sottoscapolare e capo lungo del bicipite brachiale. (Figura 1). A partire dalla 5<sup>a</sup> decade di vita si sviluppa un progressivo processo di involuzione per cui o per cause vascolari, o per cause micro o macro traumatiche si creano delle lesioni che potranno interessare uno o più tendini ed in maniera parziale o totale. A 70 anni circa il 70% delle persone ha una lesione completa. Pertanto venendo meno l'elemento in grado di centrare la testa nella sua posizione, questa tenderà a sublussarsi e quindi a danneggiare le cartilagini a causa di un carico di lavoro eccessivo in alcuni punti e nessuno in altri (ARTROSI ECCENTRICA). (Figura 2) L'artropatia da rottura cronica e irreparabile della cuffia dei rotatori ha la sua espressione clinica nella spalla pseudo paralitica  
TRATTAMENTO: Artroscopico o Prote-sico. E' sempre molto personalizzato in base molteplici fattori: Età, richieste funzionali, tipo di lesione, meccanismo di lesione, qualità del tessuto



**Figura 1:** visione laterale della cuffia dei rotatori: 1 Leg. Acromion-Omerale, 2 Intervallo Rotatori, 3 M. Sovraspinato, 4 M. Sottospinato, 5 CLB, 6 M. Sottoscapolare, 7 M. Piccolo Rotondo

tendineo-muscolare.

CHIRURGICO-ARTROSCOPICO: "look-inside"

Tramite piccola telecamera inserita nell'articolazione si possono osservare le lesioni precedentemente analizzate con gli accertamenti strumentali e quindi si può procedere alla TOILETTE delle cartilagini e degli osteofiti. Si può eseguire anche eventuale riparazione di lesioni della cuffia presenti ed eventualmente la tenotomia del capo lungo del bicipite brachiale al solo scopo antalgico. Tuttavia il beneficio è MOLTO LIMITATO NEL TEMPO e quindi riservato solo ai soggetti più giovani in cui si ritiene troppo precoce l'impianto di una protesi (60 anni circa di età).

CHIRURGICO - PROTESICO: quando i danni degenerativi sono avanzati è necessaria la sostituzione dei capi articolari con una protesi INVERSA se

l'artrosi è ECCENTRICA, cioè non c'è più congruenza fra i capi articolari (1,2). ■

## Materiali e metodi

Cosa si intende per protesi inversa. Letteralmente vuol dire "invertire la normale anatomia della articolazione gleno-omerale". Questa straordinaria idea nasce verso la fine degli anni '80 del secolo scorso in Francia grazie al Chirurgo Ortopedico Grammont (3) che elabora l'idea per cui medializzando e abbassando il centro di rotazione della articolazione gleno-omerale si incrementa il braccio di leva del deltoide (che quindi diventa il vero motore per la elevazione e abduzione).

Tale effetto si ottiene grazie alla inversione della anatomia normale, portando cioè la parte sferica sulla scapola e quella concava sull'omero.

Ma i vantaggi non sono finiti qui: dato che la glenosfera è direttamente appoggiata sulla glenoide, non esiste un braccio di leva che determini delle forze di taglio, anzi durante la abduzione e la elevazione i muscoli danno un effetto centratore e stabilizzante sulla protesi. Pertanto il rischio di lussazioni si riduce e lo stress sulla superficie ossea è minore rispetto ad una protesi anatomica e quindi – in teoria – la durata nel tempo è maggiore.

(Figura 3)

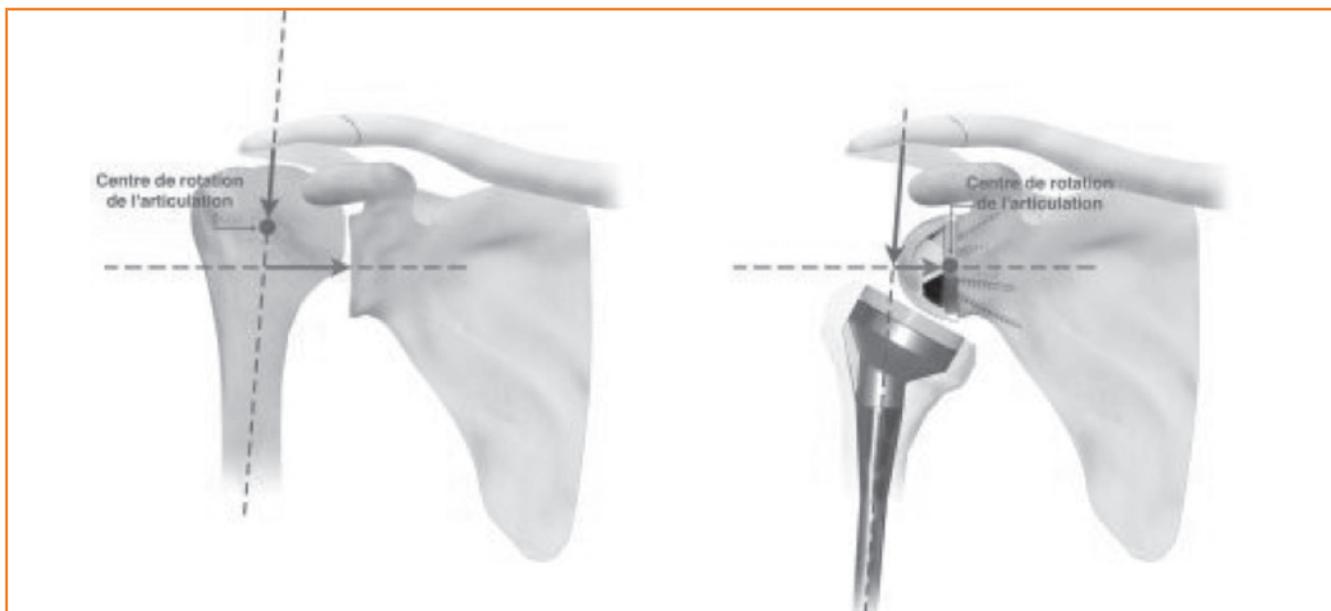
Fin qui sembrerebbe tutto facile. In realtà i problemi di questa chirurgia sono importanti: come dimostrato dalle casistiche internazionali la percentuale totale di complicanze di questa tipologia di protesi si aggira fra il 7 e il 10%. Quindi è significativa. (4)

E soprattutto essa diventa molto più elevata quando si fa riferimento a chirurghi non elettivamente dedicati a questa chirurgia. Non bisogna infatti dimenticarci che si tratta comunque di una trattamento "di nicchia" e le cifre lo dimostrano: nel 2010 le principali ditte distributrici hanno fornito in tutta Italia circa 1300 protesi inverse di spalla (47 sono state applicate presso il nostro centro) contro le 16000 di ginocchio che le stesse ditte hanno



**Figura 2:** rx pre-operatorio: testa omerale risalita e quadro di acetabolarizzazione dell'acromion)





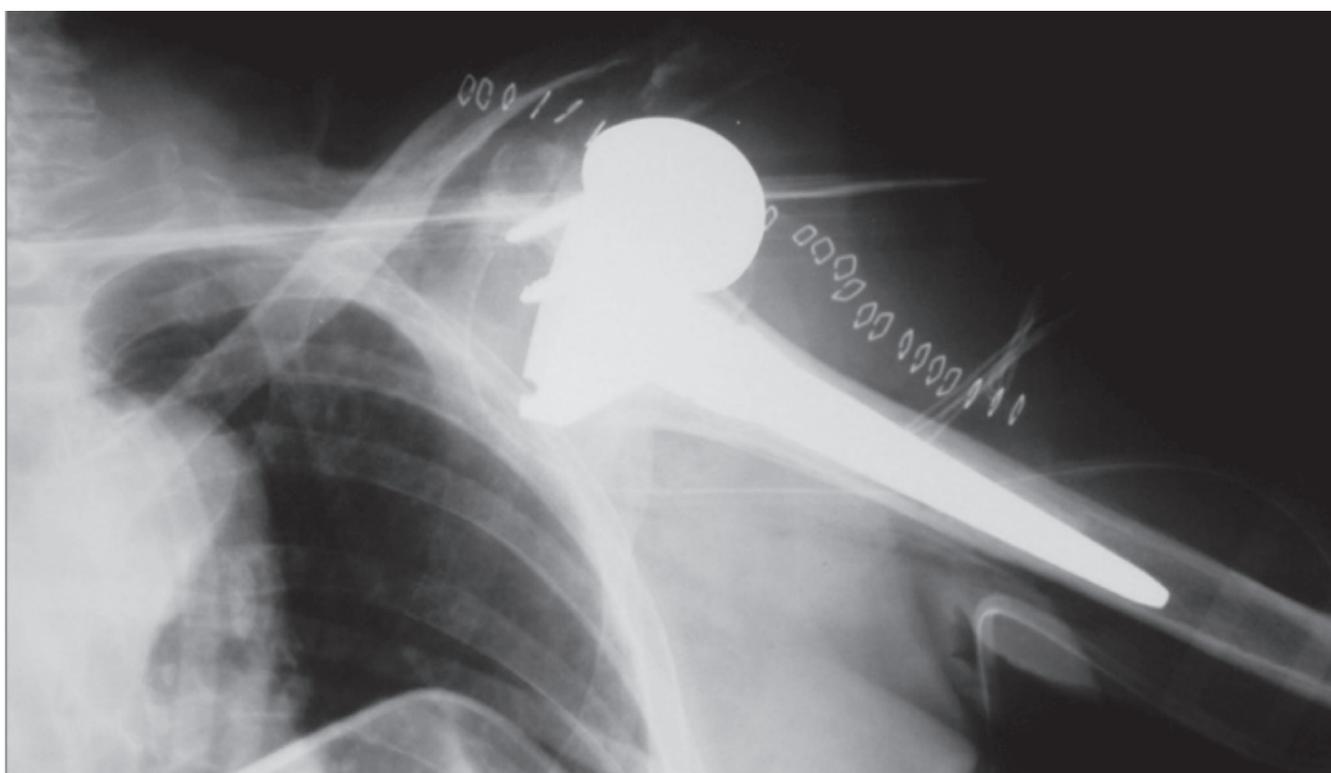
**Figura 3:** biomeccanica della spalla con protesi inversa: medicalizzazione e abbassamento del centro di rotazione della spalla onde sfruttare il braccio di leva del deltoide per la elevazione.

fornito sempre in Italia. Inoltre possiamo affermare che solo il 3% circa dei pazienti affetti da artrosi della spalla e/o da lesioni massive di cuffia viene operato con una protesi. Questa grande diversità nei numeri ha due origini fondamentali: da un lato le ca-

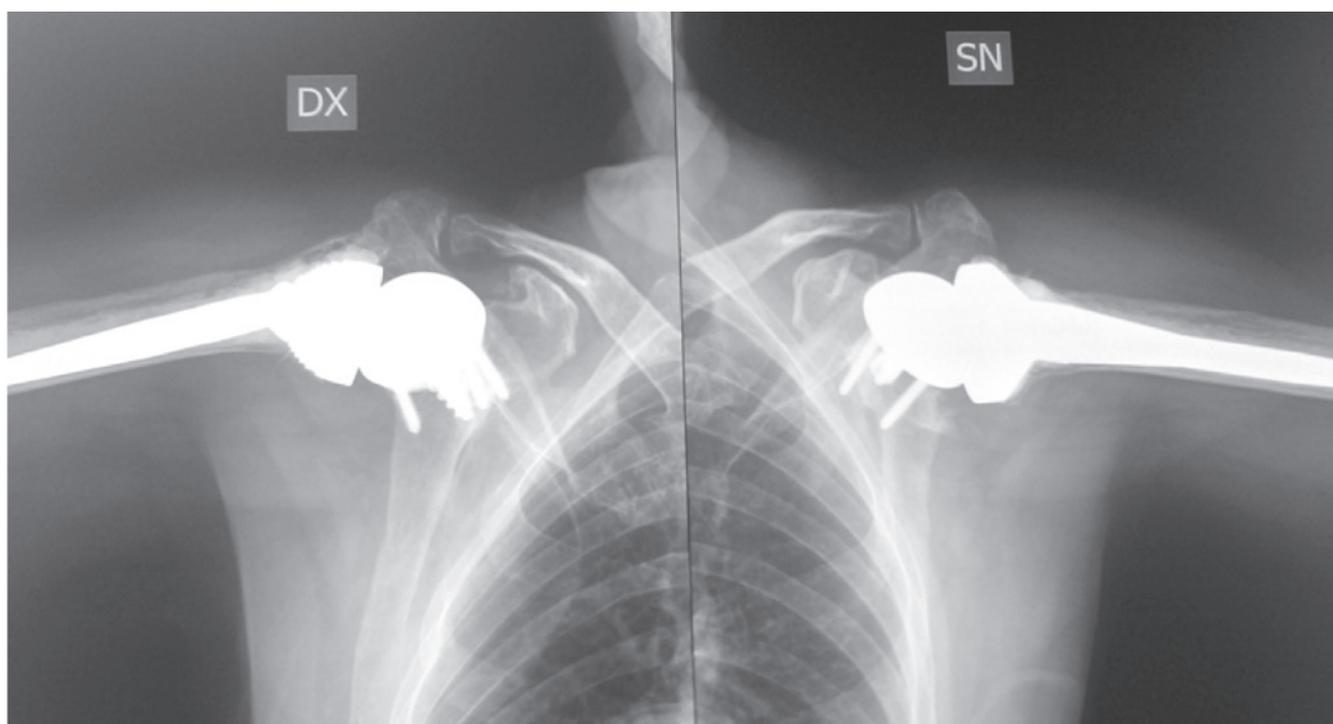
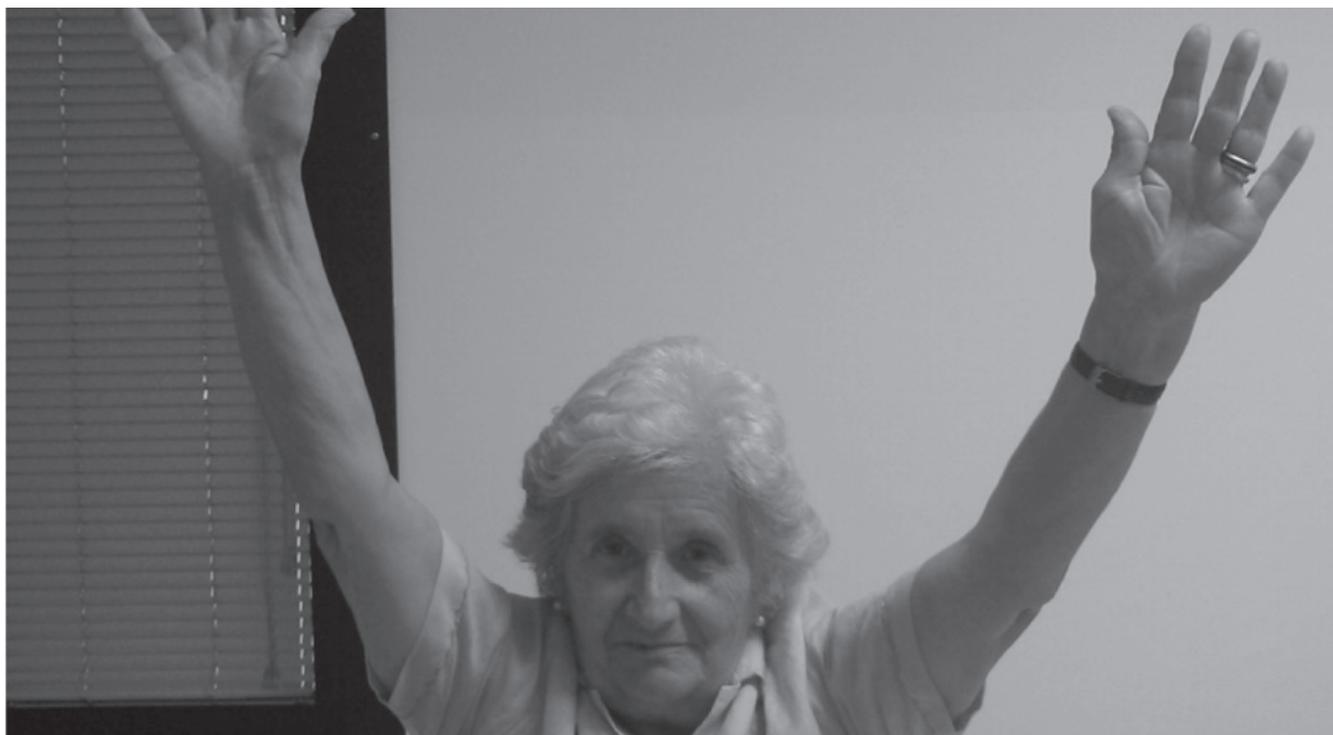
pacità di compenso della spalla sono ben superiori a quelle di altre articolazioni, dall'altro – purtroppo – per un pregiudizio ancora molto diffuso per cui per molti ancora vale un vecchio detto "non c'è spalla che resista a più di 3 infiltrazioni"!

e allora veniamo ai problemi. Essi sono di 3 tipi:

INDICAZIONE all'intervento: artropatia da rottura cronica della cuffia con artrosi in paziente anziano (meglio over 65) e con spalla pseudoparalitica.



**Figura 4:** protesi inversa lussata



**Figura 5:**  
 Protesi bilaterale di spalla: lato destro 2 anni, lato sinistro 5 anni e suo controllo radiografico

Tuttavia non dimentichiamoci però che la P.I. viene usata anche in: Lesioni massive di cuffia senza artrosi, necrosi della testa omerale con lesione massiva di cuffia, fallimenti di protesi anatomiche, artrite reumatoide, tumori anche in persone UNDER 65! (2)  
 CHIRURGICI: Restituire la giusta tensio-

ne al deltoide (altrimenti avremo instabilità della protesi e scarsa capacità di elevare il braccio e cercare di essere il meno invasivi e quindi rapidi possibili.  
 RIABILITATIVI: Facile recuperare la mobilità passiva in elevazione e in abduzione fino ai 100° - 120°.

Oltre è difficile. Fondamentale la riabilitazione della scapolo-toracica che invece viene spesso "dimenticata" e l'allungamento del gran pettorale. Inutile potenziare la "cuffia" ed accanirsi sul sovraspinato... (non esiste più) Necessario lavorare anche sul rachide cervicale per il sovraccarico del trape-



zio e dell'elevatore della scapola ■

## Complicanze

- 1) **RIGIDITA'** post-operatoria nel 8-10%. Spesso necessita di una mobilitazione successiva in anestesia, se il fisioterapista non riesce ad ottenere un recupero ottimale.
- 2) **EMATOMI** (15%). Si sviluppa con facilità a causa del grande spazio che rimane a livello dell'articolazione. E' spesso necessario drenarlo chirurgicamente in quanto può causare sia lo sviluppo di aderenze cicatriziali nella parte anteriore dell'ascella lungo il decorso del muscolo gran pettorale (e questo limiterà la elevazione e la abduzione in un secondo momento) e sia favorire lo sviluppo di un processo infettivo. E' frequente in persone anziane sottoposte a terapie antiaggreganti che spesso non possono essere sospese per l'intervento. Nella casistica del nostro ultimi anno (47 casi del 2010) abbiamo una percentuale del 10.6% dei quali uno si è risolto senza drenaggio chirurgico ed uno invece è esitato in una infezione (che poi ha richiesto la rimozione della protesi, la applicazione di un blocco spaziatore in cemento antibiotico ed al momento è in attesa di un reimpianto protesico).
- 3) **INFEZIONI** (circa il 3% nei primi impianti): situazioni che vanno trattate chirurgicamente sempre e in tempi brevi. Dapprima drenando e poi con la eventuale rimozione della protesi e applicazione di blocco spaziatore (vedi sopra).
- 4) **LUSSAZIONI**: è la complicanza più importante descritta in letteratura: non essendo più presente la gran parte della cuffia dei rotatori, la stabilità attiva della protesi non è garantita in modo ottimale. Pertanto è fondamentale la giusta applicazione dell'impianto con le altezze e le rotazioni ottimali in quanto la protesi deve essere IN-

TRINSECAMENTE stabile. Come percentuali si va da un 3.3 % nei primi impianti fino ad un 10.6% nelle revisioni. Nella nostra casistica possiamo riportare solo un caso negli ultimi 2 anni (1.3%) risoltosi dopo una revisione delle componenti. Tuttavia è bene segnalare che tale percentuale si è ridotta con le ultime modifiche tecniche entrate in commercio fra il 2009 ed il 2010 e che garantiscono al chirurgo una maggiore adattabilità dell'impianto al singolo paziente. **(Figura 4)** (4-5) ■

## Risultati

**C**osa aspettarsi da una protesi inversa.

Dolore: ottima risoluzione in tutte le patologie tranne nelle revisioni dove è variabile il risultato finale. Quindi questo ancora di più ci deve far riflettere sul porre le giuste indicazioni: è inutile trattare con placca e viti o peggio, applicare una protesi anatomica, ad un paziente di 70 anni affetto da frattura pluriframmentata della epifisi prossimale dell'omero. E' ovvio che la sua cuffia dei rotatori non sarà più valida e quindi l'intervento non potrà avere un buon risultato. E quel che è peggio, esso ridurrà il margine di successo di una revisione protesica successiva. Analizzando con più precisione i risultati (4) tramite la scheda di constant (ufficialmente adottata dalla Società Europea di Chirurgia della Spalla e del Gomito), possiamo mostrare come il punteggio riguardante il dolore sia passato da una media di 3.5 a 12.1 (in una scala da 1= massimo dolore a 15= assenza), quindi resta saltuariamente il dolore solo sotto sforzo. Elevazione ed Abduzione Attiva: buona nelle artrosi, nelle Artriti reumatoidi, nelle lesioni massive di cuffia. Insoddisfacente nelle revisioni. La mobilità globale della spalla passa infatti da una media di 12.3 a una media di 24.5 (su una scala da 0= spalla paralitica a 30= massima motilità). **(Figura 5)** (4).

Ciò che invece non avrà un grosso miglioramento saranno le rotazioni interna ed esterna che rimarranno sovrapponibili al pre-operatorio. Durata nel tempo: La percentuale di

sopravvivenza della protesi inversa è del 91% per lo stelo e del 84% della glenosfera a 120 mesi (10 anni!) (6) ■

## Conclusioni

**I**risultati significativamente validi permettono di affermare che partendo da casi di

Persone preferibilmente over 65 valide ma

Incapaci di portare il braccio oltre il viso con

Dolore gravativo resistente a terapie infiltrative e con oppiacei

Si può ottenere:

La remissione anche completa del dolore

Ripresa funzionale della elevazione fino ai 120° di media

Recupero delle attività quotidiane anche sportive e lavorative non pesanti

Take home message: pur trattandosi di una chirurgia maggiore e sicuramente "di nicchia" (quindi non sempre ben accettata dai pazienti anziani), ricordiamoci però che ci può consentire di risolvere situazioni altrimenti senza via di uscita. ■

## ■ Bibliografia

- 1) Hatzidakis AM, Norris TR, Boileau P. Reverse shoulder arthroplasty: indications, technique, and results. *Techniques in Shoulder and Elbow Surgery*. 2005; 6:135-49.
- 2) Boileau P, Watkinson D, Hatzidakis AM, Hovorka I. The Grammont reverse shoulder prosthesis: results in cuff tear arthritis, fracture sequelae, and revision arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2006; 15:527-40.
- 3) Grammont P, Trouilloud P, Laffay JP, Derries X. Etude et réalisation d'une nouvelle prothèse d'épaule. *Rhumatologie*. 1987;39:407-18.
- 4) Walch G. "Reverse shoulder prosthesis: complications." Personal Communication at 75° AAOS, San Francisco, 4-8 march 2008.
- 5) Walch G, Wall B, Mottier F. Complications and revision of the reverse prosthesis, a multicenter study of 457 cases. In: Walch G, Boileau P, Molé D, Favard L, Lévigne C, Sirveaux F, editors. *Reverse shoulder arthroplasty: clinical results, complications, revision*. Montpellier, France: Sauramps Médical; 2006. p335-52.
- 6) Jacques Guery, MD, Luc Favard, MD, François Sirveaux, MD, Didier Oudet, MD, Daniel Mole, MD and Gilles Walch, MD *JBJS (American)*. 2006;88:1742-1747. ■



# TORIA DELLA MEDICINA ARETINA I CENTOANNI DELL'ORDINE DEI MEDICI

**Franco Cristelli**

Consigliere dell'Accademia Petrarca e della Società storica Aretina  
Dirigente scolastico

**N**el ricordo del centenario della legge istitutiva dell'Ordine dei medici (10 luglio 1910), Ordine nato ufficialmente ad Arezzo il 30 novembre 1911, Italo Farnetani e Francesca Farnetani hanno regalato ad Arezzo ed alla sua provincia *Storia della medicina aretina I cento anni dell'Ordine dei medici* (L. P. Grafiche, Arezzo, 2010) di cui il dott. Raffaele Festa, presidente dell'Ordine dei medici, nella **Presentazione**, opportunamente, scrive: "Conoscevo le capacità di entrambi per questo tipo di pubblicazioni, ma senza alcuna esitazione affermo che in questo caso hanno superato ogni mia aspettativa". Il libro, impreziosito da un raro e utilissimo corredo fotografico, non solo è di piacevole lettura per tutti, ma è destinato a duratura fortuna per essere un documento di cui dovrà tenere conto chiunque voglia intraprendere ricerche tanto di storia sociale della medicina, quanto, più in generale, della realtà socio-politica aretina, dal 1830 fin quasi ai nostri giorni. L'opera si apre con due capitoli di notevole rilievo: nel primo (**Un secolo fa**) è sfatata la tesi a lungo sostenuta, secondo la quale Arezzo era una terra "particolarmente arretrata": in realtà, come evidenziano le stesse esemplificazioni statistiche presenti nel testo, la città "era in linea con altre realtà del centro Italia" e si collocava in "una situazione sanitaria intermedia fra il nord Italia che era migliore e il sud e isole che era nettamente peggiore". Nel secondo (**La medicina parigina ad Arezzo**) è evidenziata l'importanza avuta dall'**Alunnato Sabatini** grazie al quale la medicina aretina si aprì

all'Europa: l'alunnato fu "finanziato dalle sostanze lasciate alla Fraternita dei Laici da Benedetto Sabatini" e riconosciuto come "entità morale" con decreto granducale del 4 marzo 1830. Per la prima volta il primo concorso per accedervi fu bandito per la prima volta nel 1840. Il primo concorso per accedervi fu bandito nel 1840 e a godere della ricca borsa di studio furono Vincenzo Balocchi e Francesco Sforzi; da allora una nutrita schiera di giovani, promettenti medici aretini poté specializzarsi nella metropoli francese, "capitale scientifica del mondo"; in virtù di tale meritoria iniziativa, si formò "una classe medica di spessore internazionale", pertanto – concludono gli autori - "l'insegnamento che si trae da questo periodo storico della medicina in Arezzo è quello di una estrema vitalità".

A loro volta, i medici aretini dettero vita alla rivista **Il Cesalpino**, il cui primo numero risale al 1871; la sua stampa, a tratti interrotta, riprese continuamente nel 1905, cessò di nuovo nel 1919 e ricominciò solo molto tempo dopo; quando la rivista fu edita sulla spinta di Ugo Viviani (Firenze 1871 – Arezzo 1944) fruitore dell'Alunnato Sabatini e noto cultore di studi storici, la pubblicazione assolse un compito di rilievo e, a riprova della sua validità scientifica, "fu inserita negli index" internazionali, infatti, il gruppo di medici collaboratori "fu quello che intraprese tutta una serie di iniziative che avrebbero modificato la situazione sanitaria di Arezzo".

Poche città, credo, possiedano lavori simili alla Storia della medicina aretina: per i fini propostisi e originalità di im-

RECENSIONI





Francesca Farnetani

Italo Farnetani

## STORIA DELLA MEDICINA ARETINA I cento anni dell'Ordine dei medici



Edizione per il centenario della fondazione degli Ordini dei medici

postazione l'opera non vuole essere una storia tecnica, ma, piuttosto, una storia sociale della medicina. Essa persegue e raggiunge lo scopo di salvare e diffondere la memoria di medici e di come la medicina si è evoluta dagli anni di una società ancora prevalentemente agricola a quelli recenti in cui si avviava al trapasso postindustriale, da ciò emerge un quadro significativo della realtà sociale di Arezzo e della sua provincia, tratteggiato da una prospettiva inusuale. A questi temi, finora, si avvicinavano solo alcuni studiosi interessati a specifici settori di indagine e bisognosi di reperire notizie sparse in una disorganica documentazione; adesso (qui sta il valore di 'documento' del libro) è disponibile per tutti un "testo - base" rigorosamente documentato da cui non è possibile prescindere per conoscere la vastità del cammino percorso dagli anni in cui - scrivono gli autori - "le

principali risorse terapeutiche erano quelle chirurgiche", fino "ai giorni nostri quando ci si prospettano le nuove frontiere della genetica a cui affidiamo le prossime conquiste della medicina". Da quando Giuseppe Mascagni (Arezzo 1843 - 1921) anch'egli avvalso dell'alunnato Sabatini, poco più di un secolo fa, eppure in giorni che sembrano tanto lontani, traghettò la medicina aretina "da una impostazione di fatto settecentesca" verso la modernità, essa è sempre progredita attraverso la creazione di nuove strutture all'interno delle quali la valentia degli specialisti permise, non di rado, di raggiungere traguardi d'eccellenza, rispetto ai tempi e nel succedersi di vicende storiche, guerre, cambiamenti di regime.

Le principali figure sono inserite nel concreto del loro mondo operativo, prevalentemente nei capitoli ***Gli anni venti: medicina e politica e 1935 -***

***1945 Le guerre e la Resistenza***, apprezziamo la continua, meritoria attività professionale dei medici anche durante i periodi bellici. Tra le molte notizie d'interesse storico generale veniamo a sapere che non pochi si impegnarono fattivamente in politica (per esempio, Carlo Nenci e Fiumicello Fiumicelli furono sindaci di Arezzo, mentre Raffaello Pazzagli fu senatore) che "su 219 medici iscritti al sindacato fascista solo 11 non si iscrissero al Partito fascista (PNF)".

La chirurgia agli inizi del '900 "rappresentava ancora la principale risorsa per il trattamento delle malattie perciò a livello ospedaliero era il settore più ampio e preponderante"; in questo campo emerge la figura di Giovanni Cocci (Arezzo 1882 - 1944) direttore dell'ospedale aretino dal 1923 alla morte. Nel 1924 la vecchia sede ospedaliera dell'attuale Corso Italia fu trasferita nel nuovo edificio presso la fonte Veneziana, laddove, per la felicità del sito, nel 1933, grazie alle capacità organizzative del dottor Saverio Aloigi Luzzi ("uno dei protagonisti della lotta antitubercolare in Italia") fu solennemente inaugurato l'ospedale sanatoriale intestato ad 'Antonio Garbasso' (Vercelli 1871 - Firenze 1933). Nel 1932 la città si era adoperata in una intensa campagna antitubercolare tanto da risultare fra i primi centri italiani "per l'entità della somma raccolta, per cui fu consegnato ai dirigenti un riconoscimento direttamente da Mussolini" e siccome il consorzio provinciale antitubercolare aretino aveva già "una struttura organizzativa alle spalle" poté acquistare il terreno per edificare l'ospedale sanatoriale che risultò essere "il primo costruito in Italia" presso il quale fu annesso il "dispensario provinciale a cui spettava essenzialmente un'attività di prevenzione, diagnosi, distribuzione di materiale, medicinali e l'ammissione alle colonie elioterapiche". La direzione dell'Ospedale sanatoriale 'Garbasso' (il 'sanatorio Garbasso' comunemente detto) dal 1935 al 1951 fu tenuta da Dario Maestrini (Corciano, PG, 1886 - Arezzo 1975) figura di grandissimo rilievo internazionale per i suoi studi sul cuore (e non solo) culminati nella scoperta della cosiddetta 'legge del cuore' chiamata poi legge 'legge

Maestrini Starling'. L'ospedale sanatoriale possedeva un centro di chirurgia toracica, ma dalla fine degli anni '40 si verificò una "notevole riduzione della mortalità della malattia" determinata anche dalle "migliorate condizioni socioeconomiche generali".

Quanto avvenuto in questo campo, anche con l'impulso dato alla prevenzione, è un esempio dell'efficienza e dei progressi compiuti in un lasso di tempo piuttosto breve, tanto che Arezzo, negli anni '30, si trovò ad essere "prima in Italia per la lotta alla tubercolosi", alla quale contribuì attraverso un'assidua attività di prevenzione condotta col forte impulso dato alle colonie elioterapiche e al preventorio 'Carlo Sandrelli'. Tra le molte colonie (alcune attive già dall'Ottocento) grazie all'impegno del maestro Galliano Del Soldato, di altri singoli ed istituzioni, particolare rilievo ebbe quella montana di Ginezzo, presso Cortona, nel 1937 "portata come modello di organizzazione e di efficienza" a livello nazionale. Nel primo dopoguerra si costituì il "Comitato Carlo Sandrelli pro tubercolosario provinciale", nel 1923 divenne un "ente morale di beneficenza", finché, nel 1936, "dopo un anno di gestione commissariale", fu convertito nel 'Preventorio provinciale infantile, Carlo Sandrelli', dove presso la villa Vignali di Sitorni erano ospitati "bambini a rischio tubercolare". Dal 1935 il tubercolosario provinciale era entrato a far parte "della rete" nazionale istituita per combattere la tubercolosi e divenne "preventorio provinciale infantile «Carlo Sandrelli»" gestito da un apposito consiglio d'amministrazione.

Ma la medicina aretina raggiunse ottimi livelli anche in altri campi, quali l'igiene, l'ostetricia, la psichiatria pur in mezzo a momenti di attrito e scontro tra persone.

Nel 1907 fu impiantato il 'laboratorio consorziale d'igiene e di agraria' grazie Giuseppe Ficai (Arezzo 1881 - 1960) uno dei vincitori dell'alunnato Sabatini "pioniere dello studio della brucellosi", mentre in 'ostetrica-ginecologia-pediatria' spicca la figura di Alfredo Bonaugurelli (Capolona 1861 - Arezzo 1922). Proprio col Bonaugurelli, "fondatore della pediatria italiana e aretina" ad Arezzo fu raggiun-

ta "un'eccellenza duratura", resa possibile anche attraverso l'attività di formazione delle levatrici, cosicché, nella lotta alla "mortalità per malattie relative a gravidanza, parto e puerperio", la mortalità infantile si ridusse al 7‰, rispetto al 9,9‰ nazionale.

Già dal 1908 si era costituita una "società per la costruzione del nuovo ospedale infantile", il brefotrofo, ma l'inaugurazione (in via Curtatone) si ebbe solo nel 1937. La politica per la tutela della maternità e dell'infanzia, comunque, procedeva e con la nascita dell'ONMI, dal 1937 al 1947, Enzo Nucci (1900 - 1986) il noto pediatra di cui moltissimi aretini conservano ancora un vivo ricordo ricoprì il duplice incarico di direttore dell'OMNI stessa e dell'Istituto pediatrico provinciale.

Nel 1925 il manicomio provinciale fu trasformato in 'ospedale provinciale neuropsichiatrico' e l'anno seguente fu aperto il 'padiglione neurologico', indizio dei notevoli progressi compiuti nel campo della psichiatria e neurologia; qui mi limito a rammentare la figura di Arnaldo Pieraccini (Poggibonsi 1865 - Arezzo 1957) e del già menzionato Ugo Viviani.

Frattanto anche le donne si laureavano in medicina, la prima aretina fu Giuseppina Lenzi, impegnata "nella prevenzione delle vaccinazioni"; degna di una particolare menzione è Annamaria Gavazzi, poi suora carmelitana (Desio, MI, 1907 - Arezzo, 1975) la cui nonna fu Anna Kulishoff, assistente del premio nobel per la medicina Camillo Golgi, "compagna del socialista Andrea Costa" ed in seguito madre di Filippo Turati. Fattasi suora nel Carmelo di Firenze, nel 1943 fu mandata ad Arezzo per fondare un nuovo convento di cui fu priora dal 1952 al 1955. Privatasi "di tutti i beni materiali" la Gavazzi, ormai suor Maria Angela dell'Eucaristia, rimase sempre iscritta "all'ordine dei medici di Arezzo", segno ch'ella "interpretava l'essere medico come un'essenza e un attributo indissolubile della persona".

Francesca Farnetani e Italo Farnetani documentano la nascita di nuove branche della medicina e raffinate specializzazioni quali l'omeopatia e l'odontoatria. Con Ugo Tosi (Monterubbiano, AP, 1879 - Arezzo 1938) "capostipite dei veterinari e medi-

ci omeopati" Arezzo, dal 1930, si aprì alla medicina omeopatica e proprio in città si stampava la rivista *La legge dei simili*, "organo ufficiale dell'associazione omeopatica italiana", mentre l'odontoatria raggiunse l'eccellenza con Paolo Albanese (Grassano, MT, 1896 - Arezzo 1988) quando questi, nel secondo dopoguerra, fondò "l'odontoatria universitaria senese" con la finalità di rafforzare "i legami culturali tra la stomatologia e la medicina generale". Nel corso dei "mitici anni '60" (così definiti dagli autori) a seguito del ricco lascito testamentario del grande matematico Francesco Severi, l'amministrazione ospedaliera poté "realizzare vari lavori fra cui la nuova divisione di ortopedia e traumatologia". Col loro fattivo impegno i medici hanno sempre assicurato "la salute attraverso la diagnosi e la cura, talvolta anche lo studio e la ricerca, delle malattie", i malati, dovunque ed in ogni momento, anche il più difficile, "sono sempre stati curati nel migliore dei modi" senza tener conto della "classe socioeconomica di provenienza" o della "appartenenza politica", inoltre molti sono stati i medici aretini di indubbia notorietà, basti dire che ne troviamo citati oltre sessanta tra "i liberi docenti iscritti all'ordine dei medici di Arezzo nel 1974". Da tutto ciò emerge un quadro che fa onore alla nostra medicina, infatti, la provincia aretina "pur non avendo realtà universitarie ha sempre garantito un buon livello scientifico, spesso con punte di eccellenza".

Francesca Farnetani e Italo Farnetani hanno tratteggiato le biografie di quei medici di cui è stato possibile ritrovare una precisa documentazione per la loro fama determinata dai prestigiosi incarichi ricoperti e per essere autori di pubblicazioni scientifiche di sicuro valore, ma ne menzionano moltissimi altri, tutti quelli di cui hanno rintracciato l'opera esercitata in città o provincia e tutti li accomunano in un generale riconoscimento, simbolicamente illustrato dalla figura del giovane Domenico Magrini (Subbiano 1882 - 1909) morto a soli 27 anni "a causa di una sepsi contratta durante l'esecuzione di una necropsia svolta nell'ambito delle proprie funzioni di medico condotto di Subbiano". ■



