

**Aprile 2014** anno 13  
numero **36**

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



# IL CESALPINO

## APPROFONDIMENTI SPECIALISTICI

- Protocollo per la prevenzione e il trattamento del delirium nei pazienti anziani ospedalizzati.

## STUDIO OSSERVAZIONALE

- Gioco d'azzardo patologico e impulsività.

Un'indagine tra gli utenti del SerT (Servizio Tossicodipendenze) Zona Aretina Usl8 Arezzo

## MEDICINA DI GENERE: ATTUALITÀ E PROSPETTIVE OPERATIVE

Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale - N° Registrazione ROC 16902  
Poste Italiane SpA - Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27-02-2004 n. 46) art. 1, comma 1, CB Arezzo  
Direttore Responsabile Roberto Romizi - Aut. Trib. n°7 - 2001/del resgistro stampa n°522/2001 - Stampa L.P. Grafiche Arezzo

ISSN 0394-6231

# Sommario

## Editoriale

2 ■ Lorenzo Droandi

## Approfondimenti specialistici

3 ■ **Protocollo per la prevenzione e il trattamento del delirium nei pazienti anziani ospedalizzati.**

G. Falsini, R. Rossi, R. Serena, M. Ferri, S. Grotti, B. Calchetti, G. Toccafondi, L. Bolognese\*

10 ■ **Il laboratorio nella diagnosi della celiachia**

S. Gervino, G. Viti

14 ■ **L'inappropriatezza prescrittiva nella diagnostica tiroidea di laboratorio**

E. Ciotoli, M. Saria Diodati

## Studio osservazionale

16 ■ **Gioco d'azzardo patologico e impulsività. Un'indagine tra gli utenti del SerT (Servizio Tossicodipendenze) Zona Aretina Usl8 Arezzo**

V. Cocci, M. Biagiolini, M. Becattini

23 ■ **L'impatto epidemiologico del problema dolore sulla attività clinica del medico di medicina generale**

M. Grifagni, G. Rossi

## Aspetti di medicina legale

27 ■ **Trattamenti sanitari urgenti**

R. Borghesi, T. Concordi, E. Franci, P. Tiezzi, A. Fagiolini, C. Lucii, G. Sgrevi, R. Migliacci, A. Canaccini, G.P. Macri

## Medicina di genere

32 ■ **Medicina di genere: attualità e prospettive operative. Seminario di aggiornamento rivolto ai Medici chirurghi e Odontoiatri**

S. Saullo, A. M. Aloisi, R. Abbate, L. Rossi, I. Romagnuolo, C. Fatini, L. Lenzi, L. Storri, P. Falsetti, R. Nassi

## Storia della medicina

45 ■ **Analisi storica delle strategie vaccinali in età pediatrica (1950-1990)**

N. Vigiani, V. Auriemma

## Tesi di neolaureati

47 ■ **Tesi dei neolaureati**

## IL CESALPINO

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

**Aprile 2014**

anno 13 - numero 36

### Comitato editoriale e redazione

Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

**Presidente:** Lorenzo Droandi

### Direttore responsabile

Roberto Romizi

### In redazione

Angiolo Agnolucci, Amedeo Bianchi, Armando Bonelli, Giovanni Casi, Alberto Cinelli, Giovanni Falsini, Giovanni Ianelli, Salvatore Lenti, Giovanni Linoli, Giulio Ozzola, Piero Pieri, Mauro Sasdelli.

### Coordinamento redazionale

Cesare Maggi, Isabella De Napoli

### Segreteria redazionale e

#### progetto grafico

Simona Ghezzi

redazionecesalpino@gmail.com  
c/o Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo

tel. (+39) 0575 22724

fax (+39) 0575 300758

chirurgi@omceoar.it

odontoiatri@omceoar.it

www.omceoar.it

Aut. Trib. n°7 - 2001

del registro stampa n° 522/2001

La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, com-ma 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:*

### Piazza Grande di Arezzo

Fotografia di Marco Cerofolini©

# Alcuni aspetti etici e deontologici della professione.

**LORENZO DROANDI**

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Cari Colleghi,  
dal momento che, purtroppo, l'Assemblea dell'Ordine non è frequentata come gradirei che fosse, ritengo cosa utile ripercorrere brevemente in questo editoriale alcuni degli argomenti che sono stati oggetto della mia relazione in quella occasione. Spero anche che fin dal prossimo anno un numero sempre maggiore di colleghi vorranno essere presenti all'importante giornata in cui si procede all'approvazione del bilancio consuntivo dell'Ordine, si festeggiano i giovani colleghi che nel corso dell'anno si sono iscritti per la prima volta ed i colleghi diversamente giovani che, al contrario, compiono i 50 anni di laurea e in qualche modo rappresentano la memoria storica e la storia stessa dell'Ordine e soprattutto della professione.

In questa sede un primo aspetto da sottolineare è quello del contenzioso, che è in rapida, esponenziale e sconcertante crescita. Si tratta di vertenze tra cittadini e medici, ma anche fra medici, sulle quali alcuni aspetti fanno davvero pensare. La maggior parte di queste controversie discende da difetti o errori di comunicazione: è dunque doveroso da parte nostra riflettere su questo dato, e cercare di migliorare le nostre capacità comunicative in ogni campo, sia nei rapporti con i colleghi che con i cittadini. Ricordo sempre che il rapporto medico-paziente, tanto profondamente è cambiato ed ancora cambierà; esso si fonda sulla reciproca fiducia ma anche sulla nostra capacità di far comprendere compiutamente al paziente, (che in genere non è medico), i passi che concordemente andremo a percorrere. Per quanto riguarda i rapporti con i colleghi, per non entrare in ambiti che attengono al rispetto e alla creanza, (dovrebbero far parte del bagaglio di ciascuno), rimando semplicemente agli articoli da 58 a 61 del vigente Codice Deontologico.

Sempre in ambito di contenzioso, stanno emergendo prepotentemente le criticità collegate alle controversie tra coniugi separati, separandi o divorziati, soprattutto in presenza di figli minorenni. Il nostro agire medico, se deve essere cauto (come in ogni situazione) nei rapporti tra ex coniugi, in presenza di un minore di genitori non più conviventi, deve esserlo più che mai; vorrei invitarvi ad assumere informazioni sulla reale loro situazione familiare, prima di prendere decisioni che potrebbero avere riflessi non solo sul minore ma anche sui diritti di entrambi gli esercenti la potestà genitoriale. A tale proposito, si deve tenere presente che ledere i diritti di un genitore significa in qualche modo favorire l'altro, ciò che di per sé fa venir meno la posizione di terzietà che ci è richiesta.

I riflessi in ambito disciplinare di quanto fin qui detto mi induce ad esortare tutti a leggere o rileggere con attenzione il Codice Deontologico, che è quel compendio di regole di autodisciplina, etiche e deontologiche, vincolante per gli iscritti, al quale il medico deve sempre fare riferimento e rispetto al quale deve adeguare la propria condotta professionale nell'agire quotidiano. E proprio perché il Codice affronta i molteplici aspetti di una professione in costante evoluzione, esso stesso necessita di un continuo adeguamento, tanto che la sua nuova stesura è prossima alla approvazione da parte del Consiglio Nazionale della FNOMCeO, prevista per la metà del prossimo mese di maggio.

Un secondo aspetto cui voglio riferirmi, consegue alla citazione del Codice Deontologico; viene alla mente un argomento di grande attualità mediatica e di cronaca che è quello relativo all'ambiente. Non si tratta di una questione di moda, ma di grande sostanza. La stessa cronaca, purtroppo, ogni giorno ci ricorda quali danni alla salute di intere popolazioni può produrre il selvaggio stupro ambientale, mentre la ricerca ne evidenzia pericolose e preoccupanti sequele biologiche. La professione ha talmente ben chiara la consistenza del problema che nel 2006 gli estensori del Codice Deontologico ritennero di introdurre l'articolo 5, il cui titolo è "Educazione alla salute e rapporti con l'ambiente". Nessun altro ordinamento europeo contiene questo genere di attenzione, ed esso consente alla Federazione Nazionale di proporsi come capofila a livello europeo in tale ambito. È dunque con orgoglio che voglio sottolineare che l'art. 5 cui facevo riferimento fu introdotto, e viene oggi mantenuto ed implementato, proprio a seguito dei buoni uffici del nostro Ordine e dell'ex presidente, Dr. Festa; e che questo impegno del nostro Ordine è a tutt'oggi riconosciuto dalla FNOMCeO che ha voluto chiamare me a far parte del gruppo di lavoro nazionale su ambiente, salute e sviluppo economico della Federazione stessa. Del gruppo di lavoro fanno parte alcuni Presidenti di Ordine (Cagliari, Campobasso, Brindisi) ed esperti di diverse provenienze, tra i quali segnalo il Collega Roberto Romizi nella sua veste di Presidente Nazionale di ISDE.

Il terzo aspetto cui voglio in questa sede accennare è insito nelle sfide che la professione si troverà a dover affrontare nel prossimo futuro. Lo straordinario sviluppo tecnologico in ambito medico-sanitario, verosimilmente cambierà il modo di fare e di essere medico. Basta guardarsi intorno: la telemedicina, la chirurgia robotica, le tecniche di fecondazione assistita sono realtà già consolidate; dove ci porteranno l'ingegneria genetica e le biotecnologie, quali sviluppi avranno la genomica e le branche assolutamente nuove quali l'epigenetica, non sappiamo. Accanto a tutto questo, ci sono la società multietnica, l'incremento delle malattie croniche, della biologica fragilità, della demenza; ci sono l'ospedale per intensità di cure e la medicina di iniziativa sul territorio; e c'è anche la medicina di genere. Non si tratta delle quote rosa, ma piuttosto di renderci conto che così come esistono le ben note differenze fra i due sessi, esistono differenze di genere nella presentazione delle diverse malattie e nella risposta ai farmaci, ed è dunque ovvio che queste differenze dovremo considerare ogni volta che vorremo curare al meglio il o la paziente che ci troveremo di fronte. Giusto per fare un esempio, ricordiamoci che la stragrande maggioranza dei trial clinici sono stati condotti quasi esclusivamente su persone di sesso maschile, ed i risultati sono stati trasferiti sul sesso femminile, senza alcuna prova sul campo. Siamo dunque sicuri di aver curato al meglio le nostre pazienti? È presumibile di no, e la sfida vera è quella di fare meglio.

# Protocollo per la prevenzione e il trattamento del delirium nei pazienti anziani ospedalizzati.

## Abstract

Il delirium rappresenta un problema ad eziologia multifattoriale, molto comune nei pazienti anziani ospedalizzati, la cui insorgenza comporta il rischio di prognosi peggiore. Il delirium è generalmente la conseguenza di una condizione medica generale e tra i fattori predisponenti sono rilevanti le stesse cure sanitarie. Il problema del delirium è sottostimato perché spesso misconosciuto. Piani di assistenza con strategie di prevenzione e di diagnosi precoce di delirium possono essere implementati nei pazienti a rischio ospedalizzati.

**Parole chiave:** delirium, pazienti anziani ospedalizzati, prevenzione

## ■ Introduzione

Il termine Delirium è composto dalla particella de (da) indicante allontanamento e lira (solco), quindi delirare significa uscire dal solco o meglio, dal seminato, uscire dalla via della ragione, vaneggiare, farneticare. Le prime chiare descrizioni del delirium appaiono negli scritti di Ippocrate di 2500 anni fa. Nonostante questa lunghissima storia, il delirium rimane ancor oggi una sindrome largamente misconosciuta e pertanto sotto-diagnosticata<sup>1</sup>. La fisiopatologia del delirio non è nota con certezza; di sicuro sappiamo solo che il delirium rappresenta un segno di patologie organiche sottostanti spesso molto gravi di cui può costituire l'unica manifestazione clinica<sup>2-3</sup>. L'insorgenza di delirium si accompagna ad una peggiore prognosi, ad un prolungamento dei tempi di ricovero, ad una maggiore incidenza di eventi avversi durante il ricovero e ad aumento dei costi sanitari<sup>4,5</sup>. Esiste la possibilità di prevenire il delirium, nel 30-40% dei casi, con interventi assistenziali e farmacologici mirati<sup>3</sup> pertanto un protocollo di gestione del delirium do-

vrebbe rappresentare una buona pratica assistenziale in qualsiasi contesto di ricovero ospedaliero.

## ■ Definizione e quadro clinico

Il delirium è un disturbo neuro-comportamentale caratterizzato da variazione acuta del comportamento a decorso fluttuante, compromissione dell'attenzione e dalla presenza di una condizione medica generale sottostante.

Nella tabella 1 sono riportati i criteri diagnostici DSM-IV 6 e ICD-10<sup>7</sup> per delirium. Il quadro clinico è caratterizzato da una costellazione di sintomi<sup>8</sup> tra cui: il pensiero disorganizzato, l'alterazione del ciclo sonno-veglia, l'attività psicomotoria aumentata o ridotta, una difficoltà a mantenere l'attenzione, allucinazioni.

Il quadro clinico è caratterizzato da rapida fluttuazione per cui il paziente in certi momenti può anche apparire normale.

Sulla base dell'attività psicomotoria si distinguono tre variabili cliniche del delirium<sup>9</sup>:

1) delirium iperattivo (circa il 25% dei

**GIOVANNI FALSINI\***  
**ROBERTO ROSSI\***  
**ROMANELLI SERENA\***  
**MARCO FERRI\*, SIMONE GROTTI\***  
**BENEDETTA CALCHETTI\*\***  
**GIULIO TOCCAFONDI<sup>^</sup>**  
**LEONARDO BOLOGNESE\***

\*UO Cardiologia USL 8  
 \*\*UO Neurologia USL8  
<sup>^</sup> Gruppo Rischio Clinico Regione Toscana

Per corrispondenza:  
 g.falsini@usl8.toscana.it

**Tabella 1:** Criteri diagnostici di delirium

Criteri diagnostici DSM-IV	Criteri diagnostici ICD-10
Disturbi della coscienza e riduzione dell'abilità a mantenere, concentrare e spostare l'attenzione	Disturbi della coscienza (es. stato soporoso) e dell'attenzione
Cambiamenti cognitivi (deficit di memoria, disorientamento, disturbi del linguaggio) non associati a demenza preesistente o evoluzione della stessa	Disturbi cognitivi (deficit di memoria, allucinazioni, ecc.)
Il disturbo ha un esordio di poche ore o giorni	Disturbi psicomotori
Evidenza nella storia clinica, nell'esame obiettivo e indagini di laboratorio che il disturbo è la conseguenza di una condizione medica generale	Disturbi del ciclo sonno-veglia Disturbi emozionali (ansia, depressione, paura, euforia)

casi), caratterizzato da aumento dell'attività psicomotoria con prevalente agitazione; può essere diagnosticato erroneamente come uno stato d'ansia;

2) delirium ipoattivo (circa il 25% dei casi), in cui vi è diminuzione dell'attività psicomotoria; può essere erroneamente diagnosticato come depressione;

3) delirium misto (circa il 35% dei casi), in cui l'attività psicomotoria può essere, in differenti momenti, sia iperattiva che ipoattiva. Nel 15 % circa dei casi l'attività psicomotoria è normale. La forma ipoattiva del delirium è quella che si associa principalmente all'aumento di mortalità.

## ■ Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale si pone con la depressione, la demenza (che possono coesistere entrambe con il delirium), le psicosi, la vasculopatia cerebrale acuta, le crisi parziali complesse o altra patologia acuta del sistema nervoso centrale<sup>10-14</sup>.

## ■ Epidemiologia

Il delirium presente al momento dell'ammissione è definito prevalente, quello che si sviluppa durante il ricovero è definito incidente. Quest'ultimo è particolarmente importante negli ospedali perché è un quadro potenzialmente prevenibile. Il delirium è presente nel 10-20% di tutti i pazienti ricoverati, soprattutto anziani ( $\geq 70$ anni) e con deficit cognitivi noti<sup>8</sup>; incidenza più alta si registra nei reparti chirurgici, fino al 65% dei pazienti sottoposti ad intervento per frattura del femore<sup>15</sup>, e nelle terapie intensive con frequenze variabili nei vari studi dal 40% all'87%<sup>16</sup>.

Il delirium è una condizione molto frequente nelle ultime fasi della vita: si presenta nel 39% dei pazienti negli ultimi 6 mesi di vita<sup>17</sup> e nell'80% negli ultimi giorni di vita<sup>18,19</sup>. Non è nota l'incidenza di delirium nel dettaglio in differenti contesti di ricovero ospedaliero e mancano quasi completamente dati sulla realtà italiana.

Le barriere al riconoscimento del delirium sono molte, in primo luogo la scarsa consapevolezza dei medici e la breve durata dei ricoveri a vocazione sempre più tecnologica. Il 65% dei casi di delirium non è diagnosticato dai medici, il 43% dei casi non viene diagnosticato dagli infermieri. Il 53-59% dei medici non sono consapevoli della presenza di deficit cognitivo, che rappresenta un potente predittore (nel 40% dei casi) dello sviluppo di delirium nei propri pazienti. I casi di delirium spesso esitano in eventi avversi correlati alla ospedalizzazione ed è stato suggerito che il delirium sia un indicatore di cure ospedaliere di scarsa qualità<sup>3</sup>.

Da una analisi delle diagnosi di delirium mediante le Schede di Dimissione Ospedaliera della Azienda USL 8 nell'anno 2012 usando i codici ICD9 78009 e 2903, risulta che su 20940 ricoveri totali, la diagnosi di delirium è stata fatta in 350 casi (1,6%; 3,3% nei pazienti  $\geq 70$  anni) con un tasso di decessi nei pazienti con diagnosi di delirium del 9,7%.

## ■ Fattori di rischio

Secondo il modello multifattoriale di Sharon Inoue<sup>20</sup>, i fattori di rischio per delirium si dividono in:

1) predisponenti/vulnerabilità e 2) precipitanti/insulti (fig.1). Un fattore predisponente a bassa vulnerabilità, secondo questo modello, può determinare delirium solo se associato a fattori precipitanti ad alto impatto durante il ricovero, mentre una condizione predisponente ad alta vulnerabilità, come la demenza severa, può dare delirium se associata anche ad un fattore precipitante di lieve entità. Secondo un altro modello derivato da osservazioni in terapia intensiva<sup>16</sup> i fattori di rischio si distinguono in fattori scarsamente modificabili e facilmente modificabili; sono identificati anche i fattori di rischio di delirium relativi ai reparti di medicina generale<sup>13</sup> (tabella 2).

Figura 1: fattori predisponenti e fattori precipitanti

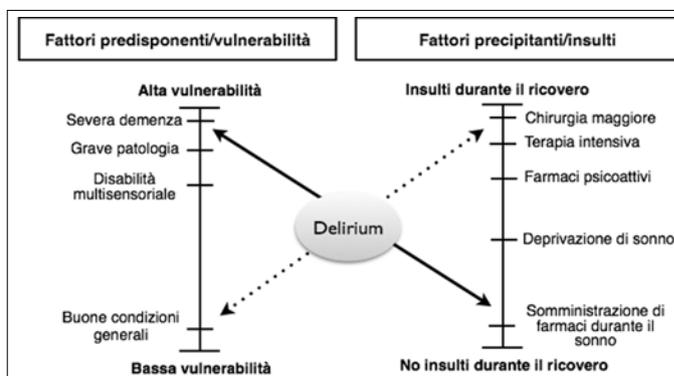


Tabella 2: fattori di rischio per delirium.

Fattori scarsamente modificabili (per terapie intensive)	Fattori potenzialmente modificabili (per terapie intensive)
Caratteristiche del paziente: <ul style="list-style-type: none"> <li>età,</li> <li>sexo</li> <li>vivere da solo a casa</li> <li>fumo</li> <li>alcool</li> </ul>	Ambiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>ammissione tramite pronto soccorso</li> <li>isolamento</li> <li>mancanza di orologi nella stanza</li> <li>mancanza di luce diurna</li> <li>mancanza di visite</li> <li>terapia intensiva non accessibile 24/24 ore</li> <li>uso di mezzi di contenimento</li> </ul>
Patologie croniche: <ul style="list-style-type: none"> <li>patologie cardiache croniche</li> <li>patologie polmonari croniche</li> <li>altre patologie croniche</li> <li>deficit cognitivo</li> </ul>	Patologie acute: <ul style="list-style-type: none"> <li>febbre</li> <li>patologie ad alto rischio di mortalità</li> <li>indisponibilità di cibo usuale</li> <li>numero di perfusioni</li> <li>farmaci psicoattivi</li> <li>sedazione, tubi e cateteri</li> </ul>
<b>Fattori di rischio generici (reparti di medicina generale)</b>	
1) Deficit visivo. 2) Gravità della malattia. 3) Deterioramento cognitivo preesistente. 4) Un elevato rapporto azotemia/creatinina ( $\geq 18$ )	

Sulla base di queste evidenze possiamo dire che esiste la possibilità di identificare il rischio dei pazienti al momento del ricovero ospedaliero, focalizzando l'attenzione alla prevenzione nei gruppi a rischio più alto.

## ■ Fisiopatologia

La fisiopatologia del delirium è ancora sconosciuta e rappresenta un'area di ricerca in corso.

Verosimilmente il delirium è riconducibile a un danno funzionale più che strutturale del sistema nervoso centrale<sup>21</sup>. Le aree della corteccia cerebrale più frequentemente interessate sono la temporo-occipitale inferiore, la parietale destra e l'area prefrontale destra, tutte correlate alla funzione attentiva e le vie neuronali che le connettono.

Una ipotesi fisiopatologica accreditata è quella colinergica basata sul dato che farmaci che interferiscono con la neurotrasmissione colinergica, inibendola, possono predisporre al delirium. Altra ipotesi è quella infiammatoria legata al rilascio di mediatori, citochine, della risposta infiammatoria e immunitaria cellulare, la cui produzione, per lo più a livello ipotalamico, aumenta in corso di infezioni sistemiche. Le citochine potrebbero determinare delirium attraverso l'aumento di permeabilità della barriera ematoencefalica e la conseguente maggiore esposizione cerebrale ai fattori tossici, oppure con un'azione tossica diretta.

## ■ Prognosi

I pazienti ospedalizzati con delirium hanno un rischio fino a 10 volte più alto di complicanze mediche compreso il decesso, degenze più lunghe, costi ospedalieri più alti e una maggiore necessità di invio in strutture assistenziali dopo la dimissione<sup>22</sup>. Il delirium predice la mortalità a 12 mesi dalla dimissione ospedaliera ed è un importante indice prognostico anche nei pazienti anziani che non hanno una demenza<sup>22,23</sup>. Il delirium può evolvere favorevolmente con restitutio ad integrum, di solito in breve tempo, da alcune ore a qualche settimana, se il fattore eziologico viene corretto o limitato in tempi brevi.

## ■ La diagnosi al letto del paziente

Sono strumenti utili per la diagnosi di delirium: la storia clinica del paziente, l'esame fisico, la raccolta dei segni vitali e l'impiego di sistemi validati tra i quali il Confusion Assessment Method (CAM)<sup>24</sup>. Il CAM, sviluppato per personale senza formazione psichiatrica specifica, rappresenta uno strumento fondamentale per lo screening di delirium. Il CAM è ampiamente usato nel mondo sia per fini clinici che per scopi di ricerca, essendo stato impiegato in più di 250 pubblicazioni sull'argomento. La sensibilità del CAM per la diagnosi di delirium è del 94% e la specificità del 89% con una buona riproducibilità inter-osservatore. La variante CAM-ICU è stata sviluppata per le terapie intensive e consente la valutazione anche in pazienti intubati<sup>25</sup>. Impiegando la forma semplificata

della CAM<sup>25</sup> sono necessari solo 2 minuti per effettuare una valutazione del delirium. Il CAM si basa su 4 punti essenziali che sono: esordio acuto e decorso fluttuante, disattenzione, pensiero disorganizzato o incoerente e l'alterazione dello stato di coscienza (Tabella 3).

## ■ Trattamento delle cause potenziali

Il delirium è sempre la conseguenza di una condizione medica generale, pertanto appena posta diagnosi devono essere ricercate e trattate le potenziali cause, in primis il dolore (Tabella 4).

## ■ Strategie di prevenzione e trattamento in ambito ospedaliero

Esistono evidenze che un ampio spettro di interventi con un approccio di base multidisciplinare è in grado di ridurre l'incidenza di delirium in differenti contesti assistenziali e le sue conseguenze quando già manifesto<sup>26</sup>. Complessivamente questi interventi possono essere descritti semplicemente come assistenza di alta qualità. Mentre non vi è alcuna empirica evidenza che da solo l'ambiente possa causare delirio, è comunque dimostrato che certe condizioni ambientali possano aggravarlo. La gestione del delirium comprende il trattamento delle patologie di base, la rimozione dei fattori contribuenti, la tempestiva diagnosi, il controllo comportamentale, la prevenzione di complicanze iatrogene e l'assistenza al paziente e alla sua famiglia.

Presupposti alla prevenzione del Delirium sono la costruzione di una cultura clinico-assistenziale attenta al delirium e l'addestramento specifico degli operatori. Gli strumenti di supporto a questo approccio comprendono la valutazione dello stato cognitivo di base dei pazienti anziani ricoverati, l'identificazione precoce delle variazioni dello stato cognitivo, la diagnosi effettiva di delirium, la ricerca delle cause, il trattamento non-farmacologico/farmacologico e programmi di gestione alla dimissione del paziente.

## ■ Terapia

Celso 2000 anni fa già affermava che il trattamento del delirio era quello della condizione sottostante (allora ricondotta allo stato febbrile) e questo non è cambiato. Le linee guida sul delirium<sup>22,23</sup> indicano, infatti, come caposaldo della terapia, il trattamento mirato della condizione sottostante. La terapia non farmacologica è la prima da porre in atto e solo dopo il fallimento di questa potrà essere considerata la terapia medica empirica. La tabella 4 indica le strategie terapeutiche da attuare nei casi di delirium.

## ■ L'esperienza della Cardiologia di Arezzo nella gestione del delirium

L'incidenza del delirium nelle terapie intensive cardiologiche (UTIC) è molto alta ma questa osservazione si

**Tabella 3:** Confusion Assessment Method (CAM) per la diagnosi di delirium

	Criteri diagnostici	Domande	Risposte
1	<b>Esordio acuto e/o decorso fluttuante</b> Alterazione dello stato mentale (attenzione, orientamento, cognizione), ad esordio acuto per il paziente, di ore o giorni.	Rilevazione: - all'ingresso con l'aiuto dei familiari che compilano il questionario IQ-Code - i giorni successivi da parte del personale sanitario con le seguenti domande: - mi dica la data di oggi, la stagione e l'anno - mi dica in quale ospedale siamo, in quale regione e città	Si No
2	<b>Disattenzione</b> Il paziente ha difficoltà a concentrarsi? Riesce a mantenere l'attenzione?	Domande: - ripeta i numeri 5, 9, 2; ora ripeta all'indietro; oppure - dica la parola M-O-N-D-O; ora lo dica all'indietro; oppure - conti all'indietro dal 20	Si No
3	<b>Pensiero disorganizzato o incoerente</b>	Domande: - chiedere il motivo del ricovero - chiedere se il paziente è in grado di mangiare da solo o accudire da solo alla sua persona - Il paziente è in grado di eseguire comandi semplici?	Si No
4	<b>Alterazione livello di coscienza</b> Il paziente è sveglio e interagisce correttamente con l'ambiente? Il paziente è agitato oppure letargico, stuporoso o in coma?	Scala RASS  <i>Definizione</i> +4 Combattivo +3 Molto agitato +2 Agitato +1 Irrequieto 0 Sveglia e tranquillo -1 Soporoso -2 Lievemente sedato -3 Moderatamente sedato -4 Sedazione profonda -5 Non risvegliabile (non si applica se RASS<-4; va rivalutato successivamente).  <i>Descrizione</i> Paz pericoloso per se o per lo staff Paz aggressivo, rischio di rimozione invasività Frequenti movimenti afinalistici Ansioso ma senza movimenti aggressivi Comprende i periodi di sonno fisiologico Non completamente sveglio; può aprire gli occhi Mantiene il contatto visivo < 10 sec Mancato contatto visivo Nessuna risposta a stimolo verbale Nessuna risposta a stimolazione dolorosa  <i>La scheda RASS rappresenta anche lo strumento di monitoraggio degli interventi terapeutici, farmacologici e non farmacologici. In caso di CAM positivo la scheda RASS va ripetuta ad ogni turno infermieristico.</i>	Si (RASS# da 0) No = 0

La diagnosi di delirium viene posta con positività ai punti 1-2-3 o 1-2-4.

RASS= Richmond Agitation Sedation Scale<sup>28</sup>. # diverso da.

**Tabella 4:** Cause potenziali di delirium

Potenziali cause di delirium	Farmaci che possono causare delirium
Dolore non controllato o dosaggio dei farmaci non adeguato	Anticolinergici (Atropina, Scopolamina, Propantelina, Metantelina, Mepenzolato, Pipenzolato, Ipatropio)
Deficit visivo-uditivo	Analgesici Oppiacei
Ipossia	FANS
Infezioni (vie urinarie, polmonite, ferite infette, ecc)	Benzodiazepine
Ritenzione urinaria	Ipnatici
Occlusione fecale	Norbenzodiazepine
Stati ictali	Barbiturici
Alterazioni equilibrio idrico (disidratazione, scompenso cardiaco)	Corticosteroidi
Alterazioni metaboliche (ipokaliemia, iperkaliemia)	Miorilassanti
Deprivazione sonno	Antiemetici
	Antistaminici
	Anti-Parkinsoniani
	Aminoglicosidici
	Antipsicotici atipici
	Cefalosporine
	Penicilline
	Macrolidi
Altro: nuovi problemi medici durante il ricovero	Sulfonamidi Chinoloni Altri antibiotici Interferone, anti IL-2 Antifungini Antivirali Antimalarici Antitubercolari Anticoagulanti Anestetici generali Anestetici locali Betabloccanti Diuretici ACE-inibitori Sartani Calcioantagonisti Digitalici Vasodilatatori Broncodilatatori Anti-iperlipidemic Antagonisti recettori estrogeni Antimetaboliti

basa solo sull'esperienza del personale medico ed infermieristico non essendoci dati nel contesto italiano su questa condizione. Dal maggio 2013 la Cardiologia di Arezzo si è occupata della problematica con un evento formativo multidisciplinare che ha portato alla realizzazione di un protocollo per la prevenzione e il trattamento del delirium e alla costituzione di un gruppo di lavoro regionale coordinato dal centro Rischio Clinico della Regione Toscana per la realizzazione e diffusione di una buona pratica specifica. Si è anche realizzato del materiale informativo sul delirium che viene consegnato ai familiari dei pazienti con età  $\geq 70$  anni al momento del ricovero. I familiari ricevono inoltre un questionario validato sul decadimento cognitivo (IQ-code)<sup>27</sup> basato su 16 domande che esplorano il comportamento del paziente rispetto a 10 anni prima. Il personale infermieristico, appena ricevuto il questionario IQ-code, compila su apposita scheda informatizzata, il CAM del paziente all'ingresso. Il CAM viene rilevato successivamente a cadenza giornaliera fino alla dimissione. In caso di positività del CAM per delirium, viene avvisato il medico e vengono presi i provvedimenti non farmacologici e farmacologici appropriati. Ad ogni turno infermieristico viene rivalutato lo stato di agitazione mediante la scheda Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)<sup>28</sup> che è parte integrante della scheda CAM. La strategia non farmacologica prevede azioni finalizzate

al reorientamento del paziente e si avvale di varie azioni (tab. 5).

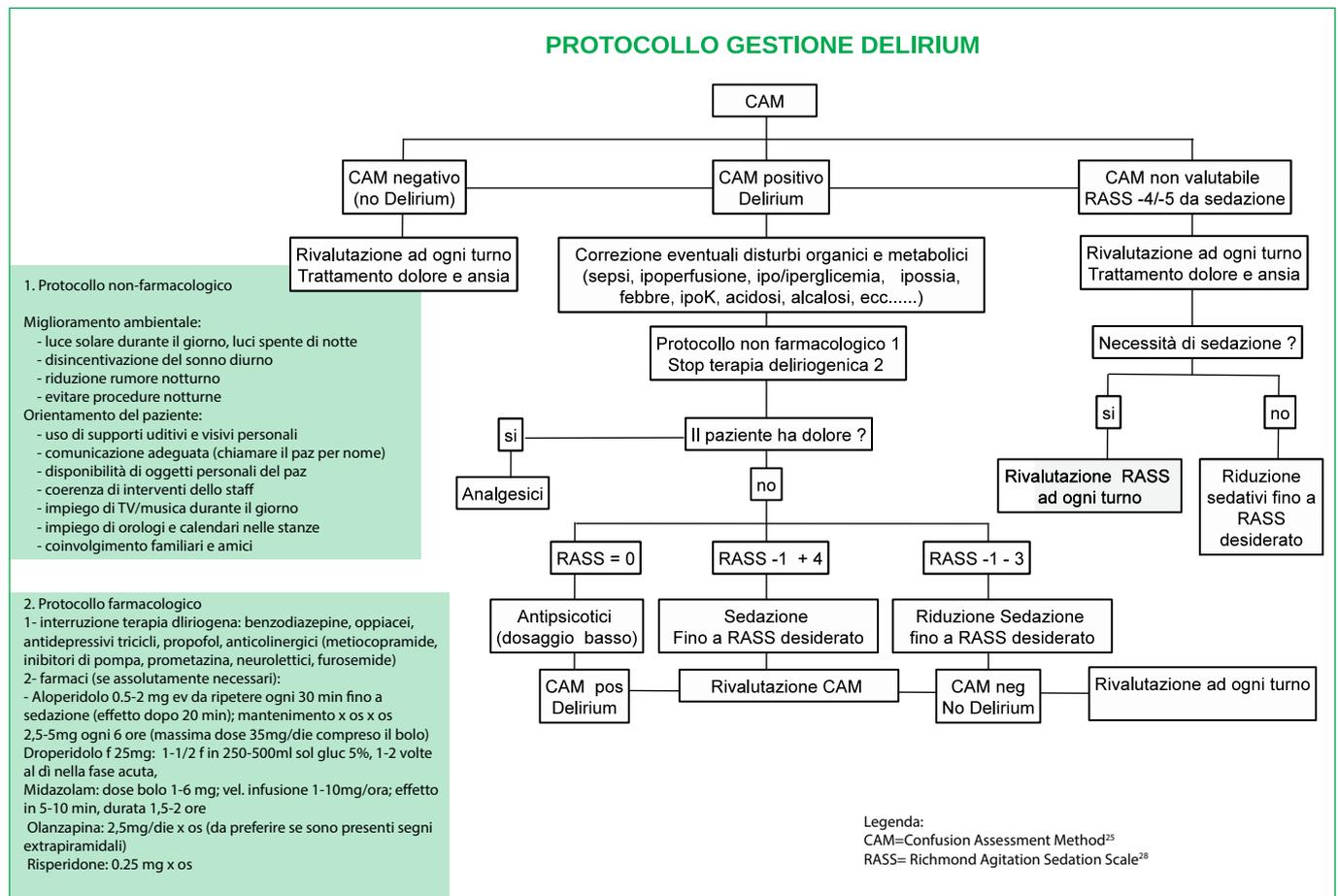
La strategia farmacologica viene messa in atto solo dopo il fallimento della strategia non-farmacologica o in situazioni di urgenza/emergenza clinica. La fig. 2 mostra il diagramma di flusso del protocollo di trattamento del delirium in atto. Al momento della dimissione viene segnalato nella lettera di dimissione l'episodio di delirium, l'evoluzione clinica, lo stato del paziente alla dimissione ed il programma di follow-up clinico compresa la necessità di presa in carico del paziente da parte di specialisti. La diagnosi di delirium viene riportata nella scheda di dimissione ospedaliera (codici ICD9-CM 2938 per delirium transitorio e codice 2903 per demenza senile con delirium).

## ■ Risultati dello studio preliminare della Cardiologia di Arezzo

Nel periodo agosto-dicembre 2013 sono stati valutati per delirium 245 pazienti  $\geq 70$  anni ricoverati in UTIC e in Cardiologia Degenza. L'incidenza del delirium valutata con la scheda CAM è stata del 6,9%. Predittore di delirium è risultato il decadimento cognitivo valutato con IQ-code all'ingresso.

I risultati dello studio preliminare sono riportati in tabella 6.

Figura 2: Protocollo e gestione delirium.



**Tabella 5:** Strategie terapeutiche del delirium

Terapia non farmacologica	Terapia farmacologica
<p><b>Attenzione al miglioramento ambientale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- luci spente di notte, accese durante il giorno orientamento del letto in modo che il paziente veda la luce del sole</li> <li>- disincentivazione del sonno diurno</li> <li>- mobilitazione del paziente e fisioterapia durante il giorno</li> <li>- controllo dell'eccesso di rumore durante la notte</li> <li>- non procedure medico/infermieristiche notturne</li> </ul>	<p><b>Sospensione della terapia deliriogena:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- benzodiazepine (unica indicazione è la sindrome da astinenza alcolica)</li> <li>- oppiacei</li> <li>- antidepressivi triciclici</li> <li>- propofol</li> <li>- anticolinergici (metoclopramide, inibitori della pompa protonica, prometazina, difenidramina)</li> <li>- altri neurolettici</li> </ul>
<p><b>Pratiche di orientamento del paziente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- utilizzo supporti visivi e uditivi personali</li> <li>- incoraggiamento della comunicazione chiamando il paziente per nome</li> <li>- disponibilità di oggetti personali del paziente</li> <li>- coerenza di intervento dello staff medico/infermieristico</li> <li>- impiego di TV/musica durante il giorno</li> <li>- impiego di orologi e calendari nelle stanze</li> <li>- non cambiamento di stanza</li> <li>- coinvolgimento dei familiari e amici</li> </ul>	<p><b>Protocollo farmacologico</b> (terapia antipsicotica una volta risolte tutte le cause correggibili):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aloperidolo 0.5-2mg ev da ripetere ogni 30min fino alla sedazione (effetto dopo 20 min); dose di mantenimento per os 2,5-5mg ogni 6 ore (massima dose 35 mg/die compreso il bolo); monitorizzare intervallo QT in quanto il farmaco allunga l'intervallo QT e può determinare tachicardia ventricolare a torsione di punta; sospendere il farmaco se QT <math>\geq 450</math> msec o <math>&gt; 25\%</math> del QT basale (*);</li> <li>- Droperidolo f 25mg: 1-1/2 f in 250-500 ml sol fis o gluc 5%, 1-2 volte al dì nella fase acuta, 2,5-5 mg/di come dose di mantenimento</li> <li>- Olanzapina 2,5mg/die x os (da preferire se sono presenti segni extrapiramidali), controllando l'intervallo QT</li> <li>- Risperidone 0.25 mg x os controllando l'intervallo QT.</li> </ul> <p>Rivalutare periodicamente lo stato di agitazione con il RASS (ogni 4 ore) e controllare gli effetti collaterali (extrapiramidali) per adeguamento della terapia</p>

(\*). L'impiego e.v. di Aloperidolo dovrebbe essere riservato alle terapie intensive e ai pazienti con monitoraggio ECG.

**Tabella 6:** Risultati dello studio osservazione preliminare della Cardiologia di Arezzo

Caratteristiche	valori	p
Totale paz. $\geq 70$ anni (n)	245	
Maschi (n, %)	145 (59,1%)	
Età; anni (m $\pm$ sd)	79,3 $\pm$ 5,8	
IQ-code (m $\pm$ sd)	3,05 $\pm$ 0,7	
CAM positivo per delirium (n,%)	17 (6,9%)	
Età paz con CAM positivo; anni (m $\pm$ sd)	81,3 $\pm$ 8,2	p=0.13
Età paz con CAM negativo; anni (m $\pm$ sd)	79,1 $\pm$ 5,6	
IQ-code paz con CAM positivo (m $\pm$ sd)	3,5 $\pm$ 1,1	p=0.003
IQ-code paz con CAM positivo (m $\pm$ sd)	3,02 $\pm$ 0,6	

CAM= confusionassessmentmethod24

IQ-code= questionario sul decadimento cognitivo 27

## ■ Studio osservazione su delirium nelle sindromi coronariche acute

Ai fini di verificare se esiste impatto prognostico dell'incidenza di delirium nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta ricoverati in UTIC abbiamo in programma uno studio osservazione, già approvato dal comitato etico locale, e che terminerà nel 2015 (ClinicalTrials.gov, numero identificativo: NCT02004665).

## ■ Conclusioni

L'insorgenza di delirium nelle persone anziane ricoverate in ospedale è un serio problema sanitario con importanti implicazioni prognostiche. L'insorgenza di delirium può essere considerato un indicatore inverso della qualità delle cure che un ospedale per acuti fornisce. Allo stato attuale delle conoscenze, è possibile identificare popolazioni di pazienti a rischio di sviluppare delirium nel momento in cui sono ricoverati in ospedale. Piani di assistenza per questi individui potrebbero prestare particolare attenzione ai possibili fattori precipitanti il delirium e ad aspetti della cura che possono ridurre i rischi e migliorare i fattori deliriogeni.

## Bibliografia

1. Inouye SK (1994) The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in ho-

- spitalized elderly medical patients. *Am J Med*, 97, 278–87.
2. Cole MG (2004) Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 12, 7–21.
  3. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ (1999) Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med*, 106, 565–73.
  4. Rizzo JA, Bogardus ST, Leo-Summers L et al. (2001) Multicomponent targeted intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. What is the economic value? *Med Care*, 39, 740–525. Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ* 2001; 322.144-9. 6. World Health Organization (1992) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. WHO: Geneva, 57–9.
  7. Classificazione statistica internazionale della malattie e dei problemi sanitari correlati, Decima revisione. Istituto Poligrafico dello stato. Maggio 2005. 8. Francis J and Kapoor WN, Delirium in hospitalized elderly. *Journal of General Internal Medicine*, 1990. 5(1): p. 65-79.) (Roche V, Southwestern Internal Medicine Conference. Etiology and management of delirium. *American Journal of the Medical Sciences.*, 2003. 325(1): p. 20-30.
  9. Jose ´R. Maldonado. Pathoetiological Model of Delirium: a Comprehensive Understanding of the Neurobiology of Delirium and an Evidence-Based Approach to Prevention and Treatment. *Crit Care Clin* 24 (2008) 789–856
  10. Flacker JM and Lipsitz LA, Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences.*, 1999. 54(6): p. B239-46. 11. Burns A, Gallagher A, Byrne J. (2004) Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 362–7
  12. Inouye SK (2000) Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *AnnMed*, 32, 257–63.
  13. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI et al. (1993) A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann InternMed*, 119, 474–81.
  14. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM et al. (1994) A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA*, b, 134–9.
  15. Holmes J, House A (2000) Psychiatric illness in hip fracture. *Age Ageing*, 29, 537–46.
  16. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2003 May;51(5):591-8.
  17. Gagnon P, Allard P, Msse B, DeSerres M. Delirium in terminal cancer: a prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring. *J Pain Symptom Manage.* 2000 Jun;19(6):412-26).
  18. Morrison C. Identification and management of delirium in the critically ill patient with cancer. *AACN Clin Issues.* 2003 Feb;14(1):92-111. Review.
  19. Casarett DJ, Inouye SK; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine End-of-Life Care Consensus Panel. Diagnosis and management of delirium near the end of life. *Ann Intern Med.* 2001 Jul 3;135(1):32-40.
  20. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med.* 1993 Sep 15;119(6):474-81.
  21. Flacker JM and Lipsitz LA, Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences.*, 1999. 54(6): p. B239-46.
  22. John Young, Lakshmi Murthy, Maggie Westby, Anayo Akunne, Rachel O'Mahony, on behalf of the Guideline Development Group NICE clinical guideline 103. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance *BMJ* 2010;341:c3704
  23. American Psychiatric Association Practice Guidelines. (1999) Practice Guidelines for the treatment of patients with Delirium. *The Am J of Psychiatric* (supplement). Vol 156, n 5
  24. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA et al. Clarifying confusion: the Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941–948.
  25. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK: Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001, 29:1370-1379.
  26. Cole MG, McCusker J, Bellavance F et al. (2002) Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: a randomized trial. *Can Med Assoc J*, 167, 753–9.
  27. Jorm, A.F. (2004). The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): A review. *International Psychogeriatrics*, 16, 1-19.
  28. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: the reliability and validity of the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289:2983-2991.

## Messaggi chiave & raccomandazioni

- Il delirium nelle persone anziane è spesso sottostimato e non diagnosticato
- Il delirium è tipicamente precipitato da un quadro patologico sottostante che è spesso identificabile da una corretta valutazione del paziente
- Letà avanzata, la demenza, deficit visus e gravi patologie sono importanti fattori di rischio per il delirium
- Un processo strutturato per lo screening e la diagnosi dovrebbe essere considerato in ogni setting assistenziale
- Strategie di prevenzione e di buone pratiche cliniche dovrebbero essere incorporate nel piano di assistenza di tutti i pazienti anziani ospedalizzati
- Strategie di trattamento non-farmacologiche dovrebbero essere sempre considerate di prima scelta per il trattamento dei sintomi del delirium; queste includono strategie comportamentali e sociali
- Cautela va adottata nell'impiego di farmaci antipsicotici nei pazienti anziani con delirium
- Strategie di formazione con l'obiettivo di aumentare le conoscenze sul delirium devono essere sempre considerate per una buona assistenza ospedaliera

## Approccio di prevenzione del delirium:

- Formazione del personale con feedback
  - Lo screening di routine per i pazienti a rischio all'ingresso mediante strumenti validati
  - Piani assistenziali per identificare pazienti ad alto rischio, che devono evidenziare: fattori precipitanti noti, fattori ambientali, uso di protocolli di prevenzione
  - Attenzione ai primi segni (umore fluttuante, lievi perdite di attenzione)
- Limitare la severità del delirium mediante:*
- Diagnosi precoce
  - Rapido trattamento delle condizioni patologiche sottostanti
  - Evitare farmaci delirio-geni (anticolinergici)
  - Porre attenzione ai fattori ambientali (input sensoriali, ausili per l'orientamento, contatti umani)
  - Realizzare audit organizzativi con feedback

# Il laboratorio nella diagnosi della celiachia

**SILVANA GERVINO\***  
**GIANLUCA VITI\*\***

\*Medico Specialista in Biochimica Clinica  
Laboratorio USL8 Ospedale San Donato  
Arezzo

\*\*Tecnico di Laboratorio Biomedico  
Laboratorio Arezzo USL8 Ospedale San  
Donato Arezzo

Per corrispondenza:  
silvana.gervino@usl8arezzo.toscana.it

## Abstract

La celiachia ha già da tempo cambiato faccia e non è più identificabile in quella sindrome da severo malassorbimento che portava i pazienti a quadri di grave compromissione dello stato di nutrizione e delle condizioni generali. Da malattia rara e limitata alla prima infanzia si è trasformata in pochi anni in una condizione di frequente riscontro, con possibile insorgenza in ogni età della vita, inclusa quella geriatrica, a volte diagnosticata in soggetti con sintomi appena sfumati o del tutto asintomatici sul piano clinico<sup>1</sup>.

Negli ultimi anni, la maggiore conoscenza e consapevolezza della malattia da parte degli operatori sanitari e la disponibilità di test sierologici per individuare soggetti a rischio da inviare all'esame endoscopico hanno permesso di identificare soggetti celiaci che altrimenti sarebbero rimasti non diagnosticati.

**Parole chiave:** Celiachia, gliadina, anticorpi Anti-gliadina (AGA), Autoanticorpi anti-endomisio (EMA), Autoanticorpi Anti-transglutaminasi (Anti-tTG), Anticorpi diretti verso i peptidi deamidati di gliadina (DGP-AGA).

## ■ Definizione

La celiachia è una malattia immuno-mediata sistemica indotta dalle prolamine del grano e di altri cereali in soggetti geneticamente suscettibili, caratterizzata dalla presenza di una combinazione variabile di manifestazioni cliniche glutine-dipendenti, anticorpi specifici della celiachia, aplotipi HLA DQ2 e DQ8 e enteropatia (ESPGHAN 2012).

Viene considerata pertanto una malattia autoimmune ed è una condizione clinica che persiste per tutto l'arco della vita.

## ■ Epidemiologia

Fino a pochi anni fa si pensava che la celiachia fosse una malattia relativamente poco frequente (un bambino ogni 2000 circa); gli studi più recenti mostrano invece un aumento generale dei casi diagnosticati grazie alle maggiori conoscenze riguardo la patologia e le sue molteplici manifestazioni cliniche e, soprattutto, grazie alla messa a punto di test di laboratorio sempre più precisi e affidabili. Oggi si può affermare che la celiachia è una delle malattie geneticamente determinate più frequenti<sup>2</sup> con una prevalenza nella popolazione generale dei paesi occidentali di circa l'1% e con valori più elevati riportati nell'Europa occidentale, nel Nord America e in Australia. Un'altra importante acquisizione epidemiologica deriva da un ampio studio multicentrico italiano che ha identificato sette nuovi casi di celiachia per ogni diagnosi accertata<sup>3</sup>. Questo ha portato alla definizione della celiachia come malattia sotto diagnosticata ed alla sua rappresentazione come un iceberg la cui punta è rappresentata dai soggetti diagnosticati ed il sommerso dai soggetti non riconosciuti o tardivamente riconosciuti affetti da questa patologia. Negli ultimi anni però, grazie alla diffusione dei test anticorpali ed all'aumentata conoscenza delle varie forme di presentazione della malattia da parte della classe medica si è avuto un incremento esponenziale delle diagnosi che, in Italia, sono raddoppiate negli ultimi cinque anni. Attualmente in Italia abbiamo circa 85.000 pazienti diagnosticati su 400.000 potenziali ed ogni anno si effettuano 5000 nuove diagnosi e nascono 2800 nuovi celiaci<sup>4</sup>.

## ■ Eziopatogenesi

Due sono gli elementi che determinano lo sviluppo della celiachia: il primo

è l'introduzione con la dieta di una determinata proteina –il glutine– che rappresenta la frazione idrosolubile della farina ottenuta da diversi cereali (frumento, orzo e segale); il secondo è la predisposizione genetica dell'individuo. Il glutine presenta in particolare due componenti: la frazione gluteninica idro-solubile, poco coinvolta nella tossicità, e la frazione prolaminica alcol-solubile che appare implicata nella patogenesi della malattia<sup>5</sup>. Le prolamine implicate nell'insorgenza della malattia sono la gliadina per il frumento, la secalina per la segale e l'ordeina per l'orzo; caratteristica comune a tutte queste sostanze è l'elevato contenuto in glutamina (>30%) e prolina (>15%).

La malattia è dunque il risultato di complesse interazioni tra fattori intrinseci (genetici) e fattori estrinseci (ambientali) responsabili del danno flogistico alla mucosa intestinale; il danno in particolare deriva dall'attivazione di una risposta immunitaria diretta contro la gliadina (e le altre prolamine), di una risposta autoimmunitaria nei confronti di una proteina self tessutale (transglutaminasi) che interagisce con la gliadina non appena questa ha superato la barriera intestinale, ed infine da una probabile tossicità diretta sugli enterociti da parte della gliadina stessa.

Alla base di questa alterata risposta immunitaria c'è la predisposizione genetica; in particolare, i fattori immunitari (geneticamente determinati) implicati nella patogenesi sono rappresentati dal complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) in cui si trovano, posti sul cromosoma 6, i geni del sistema HLA (human leukocyte antigen) di classe I e II. I geni primariamente coinvolti sono quelli HLA di classe II, specificatamente HLA DQ2 e DQ8.

L'associazione tra celiachia e molecole HLA è stata largamente studiata ed è stato dimostrato che più del 90% dei pazienti celiaci presenta l'aplotipo HLA-DQ2, mentre quelli che non lo presentano hanno, nella maggior parte dei casi, l'aplotipo HLA-DQ8<sup>6</sup>.

Risultano rarissimi i pazienti privi di entrambi i loci. Comunque, la prevalenza di HLA-DQ2 è alta anche tra i non-celiaci (25%-30%), suggerendo il coinvolgimento di ulteriori geni, probabilmente non-HLA, nella patogenesi della malattia.

La stretta associazione aplotipica permette tuttavia di utilizzare la determinazione degli antigeni HLA di classe II per scopi diagnostici o per l'identificazione dei soggetti a rischio.

Nel 1997 l'enzima transglutaminasi tissutale (tTG) è stato identificato quale principale se non unico bersaglio degli autoanticorpi presenti nel siero dei soggetti celiaci<sup>7</sup>; ciò ha permesso la comprensione dei meccanismi fisiopatologici della malattia. L'enzima agisce infatti deamidando la gliadina che, così modificata e associata agli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II DQ2 o DQ8, viene presentata ai linfociti T della lamina propria<sup>8,9</sup>; la cronica stimolazione di queste cellule porta ad una attivazione immunologica persistente e ad una trasformazione della mucosa intestinale (infiltrazione linfocitaria, iperplasia delle cripte, atrofia dei villi)<sup>10,11</sup>.

## ■ Quadro clinico

Lo spettro clinico di questa patologia è estremamente eterogeneo.

Attualmente la celiachia tende a manifestarsi sempre più spesso nella forma ad esordio tardivo presentandosi con disturbi intestinali sia tipici che atipici (quali dolore addominale ricorrente, stipsi, meteorismo) e soprattutto con manifestazioni extraintestinali etc.

È importante sottolineare che la celiachia, se non adeguatamente trattata, predispone ad una serie di complicanze tra le quali osteoporosi e tumori, in particolar modo linfoma non-Hodgkin a carico dell'intestino e che l'adozione di una rigorosa dieta priva di glutine può avere efficacia preventiva nei confronti di queste ed altre complicanze<sup>12</sup>.

## ■ Marcatori anticorpali e genetici

### Anticorpi anti-gliadina (AGA)

Gli anticorpi anti-gliadina sono stati il primo marcatore sierologico ad essere utilizzato nella pratica clinica. I primi metodi sono stati introdotti all'inizio degli anni'80 e sono ancora in uso anche se, alla luce delle nuove acquisizioni, il loro utilizzo va ridimensionato. Abituamente si dosano sia gli AGA di classe IgG che di classe IgA con metodiche immunoenzimatiche (ELISA). Gli AGA hanno sensibilità e specificità relativamente basse sia nell'adulto che nel bambino; tuttavia alcuni studi hanno evidenziato una maggiore accuratezza degli AGA di classe IgA, rispetto agli EMA di classe IgA, nei bambini di età <2-5 anni; inoltre la determinazione degli AGA IgG può essere utile nei soggetti con deficit di IgA e nei primi anni di vita, dove la classe IgA può essere scarsamente rappresentata per deficit maturativi nel processo di sintesi delle immunoglobuline.

La recente introduzione di metodi per la determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi (anti-tTG), ha ridotto notevolmente l'impiego clinico degli AGA, anche se oggi si può ritenere importante il loro utilizzo nella fascia di età da 0 a 5 anni, in considerazione delle evidenze di sierconversione autoanticorpale riportate recentemente per la malattia celiaca. Infatti, un importante studio prospettico americano ha evidenziato che la sierconversione per anti-tTG avviene prevalentemente tra i 5 e i 7 anni<sup>13</sup>: ciò suggerisce che la determinazione degli AGA può avere ancora un significato al di sotto di questa fascia di età.

### Anticorpi anti-endomisio (EMA)

Sono autoanticorpi diretti contro antigeni presenti nella matrice del collagene evidenziabili con la metodica di Immuno Fluorescenza Indiretta (IFI) su sezioni di esofago (terzo inferiore) o di vescica di scimmia, o su sezioni di cordone ombelicale umano. La classe anticorpale anti-endomisio che da sempre ha dimostrato di correlarsi in maniera estremamente significativa con la malattia è la classe IgA. La loro specificità per la celiachia è molto elevata (99-100%) e il loro riscontro impone l'esecuzione della biopsia intestinale. Anche la sensibilità è eccellente circa 95%, rendendo la ricerca degli EMA IgA il test

più utilizzato per la diagnosi di celiachia. I falsi negativi sono per lo più dovuti ad un concomitante deficit di IgA o si verificano più frequentemente nei bambini sotto i due anni<sup>14</sup>. La ricerca degli EMA viene utilizzata sia al momento della diagnosi sia durante il monitoraggio dei pazienti in regime dietetico privo di glutine, nel qual caso si ha la scomparsa degli autoanticorpi circolanti nell'arco di 4-12 mesi<sup>15</sup>. La ricerca degli EMA è il test che offre la migliore sensibilità e specificità, tuttavia richiede la valutazione da parte di personale esperto ed il risultato è, in certa misura, operatore dipendente.

### **Anticorpi anti-transglutaminasi tissutale (anti-tTG)**

L'identificazione dell'enzima transglutaminasi tissutale quale bersaglio di autoanticorpi presenti nei soggetti celiaci, ha permesso la comprensione dei meccanismi fisiopatologici e l'applicazione di nuove metodologie diagnostiche; inoltre il riconoscimento della tTG quale proteina bersaglio degli anticorpi anti-endomisio ha permesso di sviluppare metodi immunoenzimatici e radioimmunologici ad elevata sensibilità e specificità<sup>16, 17</sup>. I metodi commerciali attualmente disponibili per la ricerca di anti-tTG offrono ottime garanzie di qualità analitica utilizzando enzima umano ricombinante come substrato. Possono essere determinate entrambe le classi anticorpali IgA e IgG<sup>18</sup>. La ricerca degli anticorpi TGA di classe IgA consente di avere un test dotato di sensibilità più elevata di quelli degli EMA (97%) mentre la specificità è sicuramente inferiore (91%); inoltre offre il vantaggio, rispetto alla ricerca degli EMA di una maggiore facilità di esecuzione (questo test non è operatore dipendente) con un costo più contenuto. Il confronto fra EmA e anti-tTG mostra chiaramente che, sebbene il primo test sia più specifico, il secondo deve essere utilizzato come esame di prima scelta per lo screening della celiachia per la più elevata sensibilità, riproducibilità e disponibilità di substrato. Nella maggior parte dei laboratori, compreso il nostro, gli EmA vengono attualmente utilizzati come test di conferma per i casi positivi per gli anti-TTG. La letteratura riporta, inoltre, una superiore sensibilità degli anticorpi anti-TTG nei confronti degli EMA anche nel monitoraggio della MC<sup>19</sup>.

### **Anticorpi Antipeptidi Deamidati di Gliadina (DGP-AGA)**

La diagnostica sierologica della celiachia si è arricchita recentemente di un nuovo interessante marcatore, rappresentato dagli Anticorpi Antipeptidi deamidati di gliadina DGP-AGA<sup>20</sup>. La sensibilità di questo test è pari all'84% sia per gli anticorpi di classe IgA che IgG, ma il dato più interessante è indubbiamente l'elevata specificità in particolare per la classe IgG (99%). Il confronto fra questo nuovo anticorpo ed i test tradizionali ha mostrato che i DGP-AGA hanno un'accuratezza diagnostica marcatamente più elevata di quella dei tradizionali AGA; inoltre, sebbene i DGP-AGA mostrino una sensibilità inferiore rispetto agli EmA e agli anti-tTG, la loro specificità per la classe IgG è così elevata da raggiungere quella degli EmA IgA e da superare quella degli anti-tTG IgA. Può essere prospettata pertanto una futura strategia anticorpale basata sulla determinazione com-

binata di anti-tTG IgA e DGP-AGA IgG. In questo modo i DGP-AGA IgG consentirebbero non solo di confermare la specificità degli anti-tTG ma anche di identificare la presenza di celiachia nei pazienti con deficit di IgA. Inoltre, sebbene i DGP-AGA di classe IgG si siano rivelati un eccellente marcatore anticorpale per identificare i celiaci al di sotto dei due anni di età, tuttavia il test DGP-AGA di classe IgA sembra essere ancora più sensibile in questa fascia d'età; pertanto per non perdere pazienti dovrebbero essere eseguite entrambe le deamidate<sup>21</sup>. Nel monitoraggio della MC gli Anti-TTG e i DGP-AGA hanno mostrato la stessa accuratezza diagnostica nel predire lo stato della mucosa intestinale dopo dieta aglutinata; la loro persistenza infatti è significativamente associata con la mancanza di miglioramento della mucosa intestinale mentre la loro scomparsa è espressione di recupero della stessa. Inoltre nei bambini che seguono una dieta aglutinata, il test DGP-AGA IgA sembra essere più utile rispetto al test Anti-TTG IgA poiché si negativizza prima e si positivizza prima nel momento in cui c'è una ripresa della dieta libera<sup>22</sup>.

### **Anticorpi anti-actina enterocitaria**

Questi anticorpi sono evidenziabili in IFI su linee di enterociti in coltura. Un recente studio multicentrico ha ipotizzato, sulla base di un'ampia casistica, un ruolo degli anticorpi anti-actina IgA nella diagnostica della MC. La ricerca degli anticorpi anti-actina sembrerebbe essere utile non come marcatore per la diagnosi della MC, ma come indicatore di danno istologico severo della mucosa intestinale, in quanto, la presenza e il titolo di tali anticorpi sembrano correlare positivamente con il grado di atrofia dei villi<sup>23</sup>. Qualora la metodica risultasse applicabile su scala sufficientemente ampia e i primi dati fossero confermati, sarebbe opportuno considerare un suo posizionamento come marcatore di lesione di organo.

### **■ Marcatori genetici**

La dimostrazione che i soggetti affetti da MC esprimono selettivamente gli antigeni HLA di classe II DQ2 o DQ8 ha permesso di introdurre questa indagine nella pratica clinica. La determinazione degli antigeni HLA attraverso l'identificazione degli alleli specifici, viene oggi effettuata con metodiche di biologia molecolare, rese disponibili da più fonti commerciali, con riduzione dei tempi e dei costi di esecuzione. L'utilità dell'indagine genetica è quella di escludere con certezza quasi assoluta la diagnosi di celiachia se il soggetto è negativo sia per HLA-DQ2 che per il -DQ8 (i casi di celiachia DQ2, DQ8 negativi sono estremamente rari). La presenza del DQ2 o del DQ8 non può invece essere considerata diagnostica perché, anche se la quasi totalità dei celiaci presenta questi pattern HLA, essi vengono ritrovati pure nel 20%-30% della popolazione normale. L'HLA è pertanto un test di secondo livello da eseguirsi con la finalità di escludere la diagnosi nei casi in cui la biopsia intestinale e l'indagine anticorpale non abbiano chiarito se il paziente è celiaco o meno. Nei familiari di 1° e 2° grado

di celiaci, soprattutto in età pediatrica, è consigliabile eseguire l'indagine genetica per identificare i soggetti predisposti alla celiachia da monitorare con indagini sierologica periodica.

## Marker sierici di classe IgG

Per quanto riguarda i marker di classe IgG, esclusi i DGP-AGA che, come già detto si sono rivelati un test estremamente specifico per la celiachia, questi anticorpi sono di limitata utilità a causa dell'elevato numero di falsi positivi non solo in pazienti con altre patologie intestinali ed autoimmuni, ma anche in controlli sani (la loro specificità oscilla fra il 60 e l'80%). In generale, comunque, tutti i marker di classe IgG (AGA, EmA, anti-tTG) sono utili per identificare la celiachia associata a deficit totale di IgA.

## ■ Riassunto

Premesso che il ruolo degli anticorpi non è quello di sostituirsi alla biopsia intestinale ma di identificare i soggetti con sospetta celiachia da confermare con l'indagine istologica, i markers sierologici a seconda della specificità anticorpale, della classe Ig di appartenenza e del titolo anticorpale, possono fornire elementi molto utili per avvalorare o mettere in dubbio la diagnosi di celiachia. In conclusione gli anticorpi anti-TTG IgA rappresentano il test di prima scelta non solo per la loro più elevata sensibilità, ma anche soprattutto per la loro più elevata riproducibilità in tutti i laboratori. Gli EMA IgA dovrebbero essere impiegati come test di conferma nei casi positivi per anti-TTG, data la loro più elevata specificità. I dati della letteratura più recente indicano ormai obsoleto l'utilizzo degli AGA in una fascia di età >5 anni, che tra l'altro sono stati sostituiti, per la loro migliore performance, dai DGP-AGA che devono pertanto essere richiesti nei bambini sotto i 5 anni di età come suggerito dalle linee guida SIMEL 2005<sup>24</sup>. L'indicazione alla determinazione degli anti-TTG IgG deve essere rivolta esclusivamente ai pazienti con deficit di IgA. Anche nel monitoraggio dei pazienti in dieta priva di glutine, effettuato allo scopo di verificare la aderenza alla prescrizione dietetica, la determinazione degli anti-tTG di classe IgA si è dimostrata più efficace rispetto a quella degli EMA; per il monitoraggio di pazienti affetti da MC con deficit di IgA e negativi per anti tTG IgA è consigliabile la determinazione degli anti tTG IgG e/o dei DGP-AGA IgG. Infine, l'indagine genetica HLA rappresenta un test di secondo livello, da eseguirsi soltanto in casi dubbi e volto soprattutto ad escludere (nei pazienti DQ2 e DQ8 negativi) più che a confermare una diagnosi di celiachia.

## Bibliografia

- Umberto Volta, Enzo Ubaldi- La Malattia Celiaca in Medicina Generale-2009, Pacini Editore S.p.A. Pisa
- Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, et al.: Celiac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-203
- Fasano A.: Celiac disease: the past, the present, the future. *Pediatrics* 2001; 107: 768-770
- Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicenter antigliadin antibodies screening for celiac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29-35.
- Cornell H, Wieser H, Belitz HD.: Characterization of the gliadin-derived peptides which are biologically active in coeliac disease. *Clin Chim Acta* 1992; 213: 37-50
- Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993; 105:910-22.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3:797-801.
- Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Pena S, Mearin L, Papadopoulos G, et al. Cutting edge: Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998;161:1585-8.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.
- Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:551-63.
- Godkin A, Jewell D. The pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:206-10
- Lewis HM, Reunala TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 135:363-7.
- Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisembarth GS, Bao F, Haas JE, et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003; 143:308-14.
- Tonutti E, Visentini D, et al.: Proposte di linee guida per la diagnosi di laboratorio della malattia celiaca. *Riv Med Lab - JLM* 2001; 2: 44-51.
- Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:712-4.
- Salmaso C, Ocmant A, Pesce G, Altrinetti V, Montagna P, Descalzi D, et al. Comparison of ELISA for tissue transglutaminase autoantibodies with antiendomysium antibodies in pediatric and adult patients with celiac disease. *Allergy* 2001; 56:544-7.
- Van Meensel B, Hiele M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Geboes K, et al. Diagnostic accuracy of ten second-generation (human) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease. *Clin Chem* 2004; 50:2125-35.
- Picarella A, Di Tola M, Sabatella L, Mastracchio A, Trecca A, Gabrielli F, et al. Identification of a new coeliac disease subgroup: antiendomysial and antitransglutaminase antibodies of IgG class in absence of selective IgA deficiency. *J Intern Med* 2001; 249:181-8.
- Trevisiol C, Ventura A, Baldas V, Tommasini A, Santon D, Martelossi S, et al. A reliable screening procedure for coeliac disease in clinical practice. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:679-84.
- Volta U, Granito A, Fiorini E, Parisi C, Piscaglia M, Pappas G, et al. Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Dig Dis Sci* 2008;53:1582-8.
- Lagerqvist et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 47 (4): 428-435.
- Liu E., Li M., Emery L., Taki I., Barriga K., Tiberti C., Eisenbarth G. S., Rewers M. J. and Hoffenbeg E. J. Natural History of Antibodies to Deamidated Gliadin Peptides and Transglutaminase in Early Childhood Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2007; 45:293-300.
- Clemente MG, Musu MP, Troncone R, Volta U, Congia M, Ciacci C, et al. Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicentre study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1551-6.
- Tonutti E., Visentini D., Bizzaro N, Villalta D., Bagnasco M., Tozzoli R., Tampona M., Bassetti D., Musso M., Liguori M., Antico A., Platzgummer S., Manoni F., Camogliano L., Pradella M., Villanacci V., Ceppa P., Fiocca R. Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica della malattia celiaca RIMeL / IJLaM 2005;2.

# L'inappropriatezza prescrittiva nella diagnostica tiroidea di laboratorio

**ERENNIO CIOTOLI\***  
**MARIARO SARIA DIODATI\*\***

\*Centro polispecialistico "Potito" (CB)  
\*\*U.O.C. Medicina di Laboratorio  
Ospedale A. Cardarelli, (CB)

Per corrispondenza:  
ciotoli.azospun@virgilio.it

## Abstract

Sebbene nell'ultimo decennio la comunità scientifica internazionale abbia prodotto linee guida estremamente complete e dettagliate sulla diagnostica tiroidea di laboratorio, il grado di inappropriatezza prescrittiva continua, ancora oggi, a rappresentare un problema irrisolto e fonte di improprio uso delle risorse. L'intervento di variabili esterne, quali la parziale condivisione da parte dei medici in generale, la pressione esercitata dal paziente sul medico in fase prescrittiva, i comportamenti ad impronta commerciale dell'industria che talvolta alimenta il "cosumismo" prescrittivo e non ultima la facilità di accesso alle prestazioni di laboratorio ne vanifica, di fatto, la piena osservanza ed applicazione. Lo scopo dell'articolo è quello di fornire gli strumenti per abbattere drasticamente il grado di inappropriatezza, riportandolo in ambiti fisiologici attraverso la condivisione di una proposta che coinvolga tutti "i portatori di interesse", vale a dire medici, amministratori, pazienti, grazie anche al fatto che la diagnostica tiroidea di laboratorio si presta in modo ideale alla realizzazione di un modello che veda nella osservanza di criteri stretti, ma condivisi, la soluzione alla interferenza della gran parte delle variabili che ancora oggi vanificano una corretta applicazione delle linee guida. L'elemento caratterizzante la proposta, infine, risiede nel fatto che risulta comunque salvaguardata l'autonomia prescrittiva del medico, al quale viene esclusivamente chiesto di dare maggiore completezza alla richiesta in caso di deroga agli algoritmi diagnostici concordati.

## ■ Background

È a tutti noto il forte impatto che il laboratorio ha sulla diagnostica medica. Esso contribuisce, infatti, al 70% circa delle decisioni mediche a fronte di una spesa modesta, valutabile intorno al 2,5-3% della spesa sanitaria nazionale. Malgrado ciò, l'inappropriatezza delle richieste di esami di laboratorio, soprattutto in ambi-

to ambulatoriale, è sicuramente un esempio lampante di inefficiente uso delle risorse e favorisce, tra l'altro, pratiche mediche non utili e potenzialmente dannose. In particolare, le richieste di esami relativi alla funzionalità tiroidea rappresentano un'area critica di inappropriatezza per i costi (TSH-FT3-FT4 rappresentano, da soli, il 50% circa degli esami eseguiti con metodiche immunometriche, notoriamente più costose di quelle di chimica-clinica -colesterolo, glicemia, ecc.-) e per i volumi (costante aumento delle richieste per TSH-FT3-FT4), non giustificate da criteri di EBLM (Evidence Based Laboratory Medicine)<sup>1,2,3</sup>. Sebbene nell'ultimo decennio siano state elaborate linee guida estremamente accurate<sup>4</sup>, le raccomandazioni in esse contenute sono state scarsamente recepite dal mondo medico coinvolto ed in generale dai "portatori di interesse", molto spesso a causa del sovrapporsi di variabili indipendenti che ne vanificano, di fatto, l'applicazione. Da qui la necessità di introdurre nuovi modelli condivisi, in stretto accordo con le istituzioni che permettano di superare, almeno in specifici contesti diagnostici di laboratorio, tutti quei fattori di disturbo che rendono ancora oggi inapplicabile le linee guida alla pratica clinica. In tal senso, la diagnostica tiroidea di laboratorio appare un settore privilegiato, poichè si presta ottimamente all'applicazione di un modello che veda nella osservanza di regole, criteri stretti, a volte quasi impositivi, la soluzione all'interferenza dovuta a variabili di qualsiasi tipo, attraverso la standardizzazione e la modifica delle modalità prescrittive e la eliminazione di test a limitata efficacia diagnostica. Probabilmente qualche esempio potrà rendere maggiormente comprensibile l'articolazione del percorso nella diagnostica tiroidea di laboratorio.

## ■ Screening della funzionalità tiroidea

È da tutti condiviso che tale indagine vada effettuata utilizzando il solo TSH (ad elevata sensibilità) con sensibilità

funzionale < o uguale a 0,02 mUI/L<sup>5</sup>. L' algoritmo diagnostico di approfondimento; noto anche come TSH reflex, con dosaggio delle frazioni libere degli ormoni tiroidei circolanti ed eventuali anticorpi, verrebbe attivato in caso di scostamento della sua concentrazione al di fuori degli intervalli di riferimento e solo eccezionalmente, qualora nei limiti, nel sospetto clinico di patologia pur in presenza di valori di TSH normali (ad es. ipotiroidismo centrale). Ovviamente, nella fattispecie, il medico prescrittore dovrà specificare obbligatoriamente nella richiesta il quesito clinico che giustifichi il ricorso a tale procedura inusuale, vale a dire la richiesta di FT4, in fase di screening, con valori di TSH nella norma.

## ■ Screening dell' autoimmunità tiroidea

Nel sospetto di autoimmunità tiroidea verranno prescritti i soli anticorpi anti perossidasi tiroidea (TPOAb), poiché aumentati in oltre il 95% dei casi di tiroidite cronica autoimmune (TCA), causa quasi esclusiva di ipotiroidismo, vuoi clinico che sub-clinico. Gli anticorpi anti tireoglobulina (TgAb)<sup>6</sup>, che a tutt'oggi vengono invariabilmente prescritti in associazione agli anti TPO, verrebbero quasi del tutto eliminati, poiché richiedibili come esame di secondo livello, di approfondimento, in caso di sospetto clinico, ma soprattutto ecografico-dovrà riscontrarsi ipoecogenicità del tessuto tiroideo-di tiroidite anti TPO negativa. Viceversa gli anticorpi anti tireoglobulina verranno sempre prescritti nel follow up del paziente tiroidectomizzato per cancro differenziato della tiroide (CDT), per il possibile ruolo interferenziale svolto da questi ultimi nel dosaggio della tireoglobulina. Infine, nel follow up dell' autoimmunità tiroidea non si richiederà il monitoraggio della concentrazione degli anticorpi, poiché la terapia sarà quella delle conseguenze (generalmente ipotiroidismo, occasionalmente ipertiroidismo) e non delle cause (autoimmunità).

### Anticorpi anti recettore del TSH (TRAb)

Come noto risultano essere sia di tipo stimolante che bloccante il recettore del TSH. I primi sono implicati nella patogenesi dell'ipertiroidismo del morbo di Basedow-Graves. Determinati una volta, per consentire la diagnosi etiologica dell'ipertiroidismo, non andranno più controllati nel tempo poiché non predittivi di recidiva di malattia.

### Tireoglobulina

In quanto marcatore organo specifico, ha svolto da sempre un ruolo cruciale nel follow up del paziente tiroidectomizzato per cancro differenziato della tiroide. Ma oggi giorno lo è ancor di più grazie alla introduzione dei metodi ad elevata sensibilità che hanno permesso di semplificare enormemente le procedure diagnostiche nel follow del paziente tiroidectomizzato per CDT<sup>6</sup>. Non più il ricorso sistematico al test da stimolo al TSH ricombinante o procedure ancor più penalizzanti come la sospensione della terapia soppressiva con L- Tiroxina, ma follow up con tireoglobulina ad elevata sensibilità (sensibilità funzionale 0.1- 0.3 ng/ml ) associata o meno alla ecografia del collo. Inoltre, nel paziente non tiroidectomizzato, l'incremento nel sangue della concentrazione della tireoglobulina si correla con alcuna tireopatia specifica. Pertanto non può essere impiegata né nello

screening né nella diagnosi differenziale delle tireopatie e men che meno in quella della patologia tumorale.

### Calcitonina

Marcatore del cancro midollare della tiroide (CMT), il suo dosaggio viene chiesto sia in condizioni basali che dopo stimolo con calcio gluconato o pentagastrina. Non vi è attualmente accordo nella comunità scientifica internazionale sulla indicazione al suo impiego in presenza di nodularità tiroidea. Senza voler propendere per la posizione di alcuni che ne consigliano espressamente la determinazione sempre o di altri che viceversa ne caldeggiavano il ricorso in caso di noduli rilevanti per presentazione clinica ed ecografica e comunque suscettibili di agoaspirazione, c'è da considerare che il CMT è un tumore poco frequente e pertanto non possiede quei requisiti di patologia ad alta prevalenza che giustifichino una procedura di screening.

## ■ Conclusioni

La rigorosa applicazione di modelli prescrittivi condivisi e formalizzati con gli interlocutori istituzionali (medici, amministratori, pazienti), favorita dall'utilizzo di programmi informatici di facile realizzazione, consentirebbe una effettiva e sostanziale razionalizzazione della richiesta di test di laboratorio, riconducendo in ambiti fisiologici il problema annoso della inapproprietezza prescrittiva almeno in alcune aree critiche della diagnostica di laboratorio<sup>7</sup>.

### Bibliografia

1. Smellie WSA. Appropriateness of the test use in pathology: a new era or reinventing the wheel? *Ann Clin Biochem* 2003; 40:585-92
2. Price CP. Application of the principles of evidence-based medicine to laboratory medicine. *Clin Chimica Acta* 2003; 333: 131-9
3. Akamizu T, Amino N, De Groot U. Hashimoto's Thyroiditis. In: *Thyroid Disease Manager*. Last Updated: January 1, 2012
4. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009, 19: 1167-214
5. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adult: *Endocr Pract* 2012, 18: 988-1028
6. Giovanella L. Thyroglobulin measurement in differentiated thyroid carcinoma management *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 3 (2), 117-125 (2008)
7. Cappelletti P. Some instructions for practicing appropriateness in Laboratory Medicine *Riv Ital Med Lab* (2013) 9:55-60

## ■ Discussione

La diagnostica tiroidea di laboratorio si presta in modo "ideale" a tale tipo di modello in quanto:

- Viene esaltata la qualità del servizio erogato.
- Non comporta alcun disagio per il paziente.
- È comunque tutelata l'autonomia prescrittiva del curante. Paradossalmente, la rigida aderenza agli algoritmi diagnostici concordati agevolerebbe il medico prescrittore, che non verrebbe affatto espropriato della propria autonomia prescrittiva poiché conserverebbe intatte le proprie prerogative, con facoltà di deroga dalle "regole", avendo come unico obbligo quello di segnalare nella richiesta il quesito clinico che ne giustifichi la irritualità della impostazione.

# Gioco d'azzardo patologico e impulsività. Un'indagine tra gli utenti del SerT (Servizio Tossicodipendenze) Zona Aretina Usl8 Arezzo

**VALENTINA COCCI\***  
**MARTINA BIAGIOLINI\*\***  
**MARCO BECATTINI<sup>^</sup>**

\*Psicologo Psicoterapeuta SerT Zona  
Aretina Az-Usl 8 Arezzo

\*\*Psicologo Tirocinante

<sup>^</sup>Psichiatra Psicoterapeuta Resp. SerT  
Zona Aretina Az-Usl 8 Arezzo

Per corrispondenza:  
v.cocci@usl8.toscana.it

## Abstract

Il presente studio, di tipo osservazionale, ha lo scopo di valutare il livello di impulsività in un campione di giocatori d'azzardo patologici in trattamento presso il SerT di Arezzo da giugno a dicembre 2012 e di confrontare i risultati con quelli di un gruppo di controllo. Viene inoltre verificata l'influenza dell'impulsività sulla gravità del quadro clinico, sulle ricadute e sull'abbandono precoce del trattamento.

**Parole chiave:** Gioco d'Azzardo Patologico (G.A.P.), Impulsività, Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2), Barrat Impulsiveness Scale-11 (BIS-11)

## ■ Introduzione

Gioco d'azzardo patologico e classificazioni nosografiche

Nei principali sistemi di classificazione delle malattie mentali, il Gioco d'Azzardo Patologico (GAP) trova una sua collocazione specifica a partire dal 1980 con la terza edizione del *Diagnostic and Statistic Manual (DSM)*<sup>1</sup>.

Nella quarta versione *DSM-IV-TR*<sup>2</sup>, il Gioco d'Azzardo Patologico (GAP), definito come un comportamento persistente, ricorrente e maladattivo di gioco che comprende un'incapacità di resistere all'impulso di giocare, viene classificato come Disturbo da Controllo degli Impulsi Non Classificati Altrove. Secondo il *DSM IV-TR*, la diagnosi di GAP è basata sulla presenza di cinque (o più) indicatori in assenza di un concomitante episodio maniacale<sup>1</sup>.

I. I dieci criteri del *DSM-IV-TR*: 1. è eccessivamente assorbito dal gioco d'azzardo (per es., è eccessivamente assorbito nel rivivere esperienze passate di gioco d'azzardo, nel soppesare o programmare la successiva avventura, o nel pensare ai modi per procurarsi denaro con cui giocare); 2. ha bisogno di giocare d'azzardo con quantità crescenti di denaro per raggiun-

Nella nuova versione del *DSM*<sup>3</sup>, disponibile in italiano dal 2014, il GAP viene incluso nella categoria *Addiction and Related Disorders* e per la diagnosi sono sufficienti quattro indicatori su nove, essendo stato eliminato il criterio degli atti illegali correlati al gioco.

Nell'*ICD-10*<sup>4</sup>, il GAP viene collocato nei *Disturbi delle abitudini e degli impulsi* e prevede episodi frequenti e ripetuti di gioco d'azzardo che mostrino carattere di irrazionalità e persistenza di fronte alle conseguenze negative, in grado di compromettere la vita familiare, sociale e lavorativa del giocatore.

## ■ Gioco d'azzardo patologico e impulsività

In letteratura, molti studi sul GAP evidenziano come l'impulsività assuma un ruolo centrale sia nello sviluppo che nel mantenimento del comportamento di dipendenza<sup>11-12;18-20</sup>. Sono stati inoltre osservati dei livelli di impulsività molto più alti nei giocatori patologici piuttosto che nei controlli<sup>4,9,12,17</sup>.

Altri studi, al contrario, non sembrano identificare alcuna differenza nei tratti di impulsività fra i soggetti con GAP e i controlli<sup>7</sup>.

L'impulsività, tuttavia, piuttosto che es-

gere l'eccitazione desiderata; 3. ha ripetutamente tentato senza successo di controllare, ridurre, o interrompere il gioco d'azzardo; 4. è irrequieto o irritabile quando tenta di ridurre o interrompere il gioco d'azzardo; 5. gioca d'azzardo per sfuggire problemi o per alleviare un umore disforico (per es., sentimenti di impotenza, colpa, ansia, depressione); 6. dopo aver perso al gioco, spesso torna un altro giorno per giocare ancora (rincorrendo le proprie perdite); 7. mente ai membri della famiglia, al terapeuta, o ad altri per occultare l'entità del proprio coinvolgimento nel gioco d'azzardo; 8. ha commesso azioni illegali come falsificazione, frode, furto, o appropriazione indebita per finanziare il gioco d'azzardo; 9. ha messo a repentaglio o perso una relazione significativa, il lavoro, oppure opportunità scolastiche o di carriera per il gioco d'azzardo; 10. fa affidamento su altri per reperire il denaro per alleviare una situazione finanziaria disperata causata dal gioco d'azzardo.

II. L'individuazione dell'impulsività come caratteristica del GAP risale al 1970 con gli studi di Moran sui sottotipi del GAP; l'autore infatti individua il sottotipo "impulsivo" (Moran, 1970).

sere considerata un costrutto unidimensionale, è sempre più frequentemente concettualizzata come una costellazione di tratti, che includono una mancanza di pianificazione o di previdenza, una ridotta perseveranza e la ricerca della novità o di intense esperienze sensoriali<sup>20</sup>. Lo studio di Ledgerwood<sup>9</sup> ha dimostrato che i pazienti con GAP potrebbero essere più impulsivi dei gamblers non problematici (controlli) in modi specifici. Infatti, emergono differenze significative tra i GAP e i controlli (con punteggi più alti per giocatori d'azzardo patologici) nelle scale della Barratt Impulsiveness Scale (BIS) che valutano l'impulsività di non pianificazione e l'impulsività attentiva, sottolineando dunque come i giocatori patologici agiscano sotto l'impulso del momento, sperimentando difficoltà di pianificazione e di pensiero scrupoloso e una difficoltà a mantenere l'attenzione.

Alcuni autori, nell'indagare tratti di personalità nei giocatori d'azzardo, sottolineano un'associazione significativa fra la gravità della dipendenza da gioco e alcune scale dell'MMPI-2, come ad esempio la scala Pd (Deviazione psicopatica) che metterebbe in luce la presenza di comportamenti impulsivi, instabili e antisociali nei giocatori d'azzardo<sup>13</sup>.

La meta-analisi di MacLaren et al.<sup>12</sup> ha individuato un profilo di personalità a rischio per il GAP molto simile a quello per il disturbo Borderline e per l'abuso di sostanze caratterizzato da affetti negativi e tratti di disinibizione, includendo aspetti di impulsività.

Numerosi studi sul GAP hanno identificato un'associazione fra l'impulsività e la gravità del gioco, dove livelli più alti di impulsività risultavano associati ad una maggiore gravità del quadro patologico del GAP<sup>4,18,19</sup>.

Un'altra variabile che è stata indagata è la relazione fra l'impulsività e la prognosi dei soggetti con GAP: emerge un'associazione fra l'impulsività e il fallimento del trattamento terapeutico, fra l'impulsività e la assenza di risposta al trattamento e fra l'impulsività e il deterioramento del trattamento stesso nel corso delle sessioni di terapia<sup>8</sup>. Dunque, l'impulsività nel GAP sembrerebbe legata ad una prognosi peggiore, come è stato evidenziato da tassi più alti di interruzione del trattamento (*dropout*)<sup>8</sup>, e da una probabilità di successo del trattamento terapeutico più bassa<sup>11</sup>.

Ledgerwood<sup>9</sup> nel suo studio ha individuato livelli maggiori di impulsività fra i GAP rispetto ai controlli, suggerendo come una maggiore impulsività nel gioco d'azzardo patologico potrebbe favorire un più alto rischio di ricadute per coloro che sono in trattamento e il fallimento del trattamento stesso.

Dall'analisi descrittiva, in base ai dati presenti in letteratura, il quadro atteso è il seguente: livelli di impulsività significativamente più alti nel gruppo dei giocatori rispetto ai controlli; tra i giocatori, livelli di impulsività maggiori in soggetti con un quadro psicopatologico più grave; una correlazione fra impulsività e abbandono precoce del trattamento così come tra impulsività e probabilità di ricaduta nel gioco; una maggiore correlazione fra impulsività e alcuni tratti di personalità quali psicopatia, paranoia e maniacalità.

## ■ Il trattamento del Gioco d'Azzardo Patologico presso il Ser.T. di Arezzo

Il Ser.T. Zona Aretina della Asl 8 di Arezzo ha attivo da ottobre 2004 un ambulatorio presso l'Ospedale S. Donato per le dipendenze da comportamento (gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, dipendenza da internet e da lavoro, sex-addiction, ecc.).

L'ambulatorio offre ai giocatori e ai loro familiari interventi motivazionali, percorsi psicodiagnostici per la valutazione della dipendenza, trattamenti psico-socio-sanitari e, per l'utenza più giovane, brevi percorsi psico-educativi.

I trattamenti prevedono l'integrazione di professionalità (psicologo, assistente sociale, educatore prof.le, medico), di setting (individuale, familiare, di gruppo), di modelli di intervento (approccio sistemico-relazionale, cognitivo-comportamentale) e di contesti istituzionali (Azienda Sanitaria, Servizi Sociali del Comune, Caritas, Fondazione Antiusura, ecc.) per la creazione di una rete di sostegno al giocatore e alla sua famiglia.

Per quanto riguarda l'utenza, nel periodo 01/01/2012-30/6/2013 sono stati in carico al SerT Zona Aretina N. 111 soggetti con diagnosi di gioco d'azzardo patologico; di questi, N.104 sono giocatori puri, N. 3 hanno anche una problematica di abuso di alcol, N. 1 una dipendenza da sostanze (eroina) in remissione e N. 3 hanno una comorbidità psichiatrica.

L'età media di accesso al Servizio è di anni 45, 26; nel 75% dei casi è un familiare che chiede aiuto. Il profilo medio dell'utente che accede al SerT Zona Aretina per GAP è maschio, con licenza di scuola media inferiore, lavoratore dipendente, coniugato con figli, giocatore di slotmachine e con situazione debitoria importante.

## ■ La ricerca

Questo studio è stato strutturato con lo scopo di valutare le caratteristiche psicologiche e di personalità di un gruppo di soggetti con diagnosi di Gioco d'Azzardo Patologico (GAP) in trattamento presso il Ser.T. Zona Aretina del Dipartimento Dipendenze della Usl 8 di Arezzo. In particolare, lo studio si occupa della valutazione del ruolo dell'impulsività nei giocatori d'azzardo con lo scopo di ottenere utili informazioni a livello clinico e applicativo.

Uno dei metodi di questa ricerca consiste nel condurre un'analisi descrittiva di un campione di utenti con una diagnosi di GAP al momento del primo contatto con il Servizio, attraverso la valutazione delle caratteristiche socio-demografiche, cliniche e psicologiche di tale campione; particolare rilievo viene assegnato alla valutazione del livello generale e specifico di impulsività del campione, oltre alla valutazione della gravità del quadro e delle caratteristiche di personalità degli utenti.

Il secondo metodo della ricerca è confrontare il livello di impulsività del campione clinico con un campione di controllo e valutare l'influenza di questa dimensione sull'abbandono precoce del trattamento, sulla gravità del quadro patologico e sulla probabilità di ricaduta, ol-

tre che la sua correlazione con specifici aspetti di personalità.

## ■ Metodo

### Partecipanti

Il campione di soggetti coinvolto in questa ricerca è stato selezionato da una popolazione clinica costituita da persone con un disturbo da Gioco d'Azzardo Patologico (GAP) che si sono rivolte al Ser.T. di Arezzo. I criteri per il reclutamento sono stati i seguenti:

- 1) soggetto maschile;
- 2) diagnosi di Gioco d'Azzardo Patologico (GAP);
- 3) in carico al SerT di Arezzo per GAP nel periodo giugno-dicembre 2012. Hanno accettato di partecipare alla ricerca 26 soggetti.

Il campione di 26 soggetti (N=26) rappresenta il campione clinico di questo studio. Il campione è costituito da maschi di età compresa fra i 25 e i 70 anni (M=45.72; DS=9.27).

Lo studio include anche un gruppo di controllo (N=26),

bilanciato per genere e per età rispetto al campione clinico dei GAP. I criteri per il reclutamento sono stati i seguenti:

- 1) soggetto maschile;
- 2) non giocatore d'azzardo;
- 3) età compresa tra 25 e 70 anni.

Il campione di controllo è così risultato costituito da maschi di età compresa fra i 26 e i 64 anni (M=45.38; DS=10.53).

Per le caratteristiche socio-demografiche del campione clinico e del gruppo di controllo si veda la Tabella 1; per le caratteristiche cliniche del campione clinico si veda la Tabella 2.

## ■ Programmi statistici

I dati raccolti relativi al campione clinico e al campione di controllo sono stati inseriti in un database appositamente creato e successivamente sono stati elaborati tramite l'impiego del software SPSS (Statistic Package for Social Science).

## ■ Strumenti

Le caratteristiche socio-demografiche, cliniche e psicologiche dei soggetti sono state esaminate attraverso i seguenti strumenti di valutazione:

- 1) *Colloquio clinico* condotto dagli operatori del Ser.T. di Arezzo

**Tabella 1:** Caratteristiche socio-demografiche dei Giocatori d'Azzardo Patologici (GAP) e dei controlli

CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE		
	GAP (N=26)	CONTROLLI (N=26)
<b>Genere (%) maschi</b>	26 (100%)	26 (100%)
Età media (DS)	45,72 (9,27)	45,38 (10,53)
<b>Stato civile (%)</b>		
Celibe	5 (19.2%)	6 (23.1%)
Coniugato	16 (61.5%)	19 (73.1%)
Separato/divorziato	2 (7.7%)	1 (3.8%)
Convivente	3 (11.5%)	0 (0%)
<b>Titolo di studio (%)</b>		
Diploma scuola media inferiore	15 (57.7%)	2 (7.7%)
Diploma scuola media superiore	11 (42.3%)	21(80.2%)
Laurea I livello	0 (0%)	0 (0%)
Laurea II livello	0 (0%)	3 ( 11.5%)
<b>Professione (%)</b>		
Lavoratore dipendente	14 (53.8%)	16 (61.5%)
Lavoratore autonomo	6 (23.1%)	7(26.9%)
Disoccupato	1 (3.8%)	1 (3.8%)
Pensionato	4 (15.4%)	1 (3.8%)
Studente	1 (3.8%)	1 (3.8%)

GAP: Giocatori d'Azzardo Patologici  
DS: Deviazione Standard

**Tabella 2:** Caratteristiche cliniche del campione di Giocatori d'Azzardo Patologici

CARATTERISTICHE CLINICHE CAMPIONE GAP (N=26)	
Età media del gioco sociale (DS)	26,62 (11.84)
Età media del gioco problematico (DS)	39,23 (10.38)
Età media del contatto con il Servizio (DS)	43.81 (11.34)
<b>Tipo di gioco privilegiato (%)</b>	
Slot machines	21 (80.8%)
Scommesse	3 (11.5%)
Gratta e Vinci	1 (3.8%)
Lotto e Super Enalotto	1 (3.8%)
<b>Stato del trattamento</b>	
Abbandoni	11 (42.3%)
In trattamento	15 (57.7%)
<b>Ricadute</b>	
Ricaduta	15 (57.7%)
Senza ricaduta	11 (42.3%)

GAP: Giocatori d'Azzardo Patologici  
DS: Deviazione Standard

2) *Barratt Impulsiveness Scale-11* (BIS-11), di Patton et al.<sup>16</sup> e validazione di Fossati et al.<sup>5</sup>.

È un questionario di auto-somministrazione formato da 30 voci costruito per indagare il costrutto dell'impulsività sia da un punto di vista comportamentale che della personalità. Essa è costituita da 3 dimensioni di secondo ordine: Impulsività attentiva, Impulsività motoria e Impulsività di non pianificazione. Ognuna di queste dimensioni è costituita da fattori di primo ordine. L'impulsività attentiva comprende i fattori Attenzione (A) e Instabilità cognitiva (Ic); l'impulsività motoria prevede la Perseveranza (P) e l'impulsività motoria (Im); l'impulsività di non pianificazione prevede Autocontrollo (AC) e Complessità (CC).

La BIS-11 permette di ottenere un punteggio complessivo che si struttura in base alla somma delle singole dimensioni dell'impulsività e dei punteggi singoli per l'Impulsività Attentiva, Motoria e di Non Pianificazione<sup>5</sup>. Il punteggio medio della BIS-11 va da 63.8 ( $\pm 10.2$ ) nei controlli, a 69.3 ( $\pm 10.3$ ) in soggetti con comportamenti di abuso a 71.4 ( $\pm 12.6$ ) in pazienti psichiatrici e a 76.3 ( $\pm 11.9$ ) in reclusi maschi.

3) *Sout Oaks Gambling Screen* (SOGS), di Lesieur & Blume<sup>10</sup>. È un questionario che permette di evidenziare velocemente la presenza di eventuali problemi di gioco, consentendo di conoscere nei dettagli le abitudini degli intervistati<sup>III</sup>.

4) *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2* (MMPI-2), di Hataway & McKinley<sup>6</sup> e validazione a cura di Pancheri & Sirigatti<sup>15</sup>. È uno strumento di auto-somministrazione utilizzato per la valutazione delle principali caratteristiche di personalità. È formato da 567 item dicotomici che permettono di ricavare un profilo della personalità psicopatologica del soggetto attraverso 10 scale cliniche - (Hs) Ipocondria; (D) Depressione; (Hy) Isteria; (Pd) Deviazione Psicopatica; (Mf): Mascolinità-Femminilità; (Pa) Paranoia; (Pt) Psicastenia; (Sc) Schizofrenia; (Ma) Ipomania; (Si) Introversione Sociale; 7 scale di validità - Scala "?" (Non so); L (Menzogna); F (Infrequenza); K (Correzione); Fb (F Back); VRIN (Incoerenza nelle risposte vero); TRIN (Incoerenza nelle risposte falso); 15 scale di contenuto - ANX (Ansia); FRS (Paure); OBS (Ossessività); DEP (Depressione); HEA (Preoccupazioni per la Salute); BIZ (Ideazione Bizzarra); ANG (Rabbia); CYN (Cinismo); ASP (Comportamenti Antisociali); TPA (Tipo A); LSE (Bassa Autostima); SOD (Disagio Sociale); FAM (Problemi Familiari); WRK (Difficoltà sul Lavoro); TRT (Indicatori di Difficoltà di Trattamento); 15 scale di supplementari - A (Ansia); R (Repressione); Es (Forza dell'Io); MAC-R (Scala MacAndrew di Alcolismo Rivista); O-H (Ostilità Ipercontrollata); Do (Leadership); Re (Responsabilità Sociale); Mt (Disadattamento Scolastico); Pk e Ps (Scale di Disturbo Post-traumatico da Stress); Gm e Gf (Scale dei Ruoli Sessuali); MDS (Scala di Disagio Coniugale); APS

III. Nel SOGS il valore massimo che si può ottenere è di venti punti. Secondo i suoi autori, un valore di tre o quattro punti è indice di difficoltà potenziali circa il gioco, mentre coloro i quali ottengono un livello di cinque punti o più hanno un problema di gioco manifesto. È così che un punteggio che raggiunge o supera nove testimonierebbe la presenza di un problema grave. Nel nostro lavoro è stato utilizzato come indicatore della gravità del gioco, oltre che per ottenere informazioni circa le modalità e le abitudini dei giocatori.

(Scala di Tossicodipendenza Potenziale); AAS (Scala di Ammissione di Tossicodipendenza) - e varie sottoscale. Nell'interpretazione delle scale, punteggi T sopra 65 (elevazioni considerevoli) risultano significativi rispetto alla presenza di particolari sintomi clinici; punteggi T tra 60 e 64 costituiscono elevazioni moderate rispetto a questi stessi sintomi.

Il profilo medio di personalità al test MMPI-2 è stato ottenuto inserendo i punteggi grezzi medi del campione nel software PANDA<sup>15</sup>.

## ■ Procedure

### Prima fase: analisi descrittiva

La valutazione delle caratteristiche socio-demografiche, cliniche e psicologiche del campione per l'analisi descrittiva è stata condotta mediante colloqui clinici<sup>IV</sup> e questionari psicometrici effettuati dagli operatori del Servizio.

Per la valutazione di caratteristiche cliniche e psicologiche sono stati somministrati il SOGS, per la valutazione della gravità del quadro clinico e l'MMPI-2 per la definizione di un profilo di personalità degli utenti, somministrati nella fase di valutazione conseguente al primo contatto con il Servizio. La valutazione dell'impulsività è stata permessa dalla somministrazione del test BIS-11 a nel periodo compreso fra settembre e dicembre 2012. Per quanto riguarda il gruppo di controllo, dopo aver spiegato i fini dell'indagine, garantito l'anonimato e ricevuto il consenso informato dai partecipanti alla ricerca, sono stati raccolti dati socio-anagrafici ed è stato somministrato a tutti i soggetti il test BIS-11.

### Seconda fase

Durante questa fase sono stati confrontati i punteggi ottenuti al test BIS-11 e alle sue sottoscale dal campione clinico e da quello di controllo. Non avendo altri dati a disposizione in merito al gruppo di controllo, le restanti analisi sono state condotte esclusivamente sul campione clinico. In particolare è stata valutata la relazione fra i punteggi alla BIS-11 da una parte e il SOGS, l'MMPI-2, l'abbandono precoce del trattamento e il rischio di ricadute dall'altra.

Queste ultime analisi sono state condotte esclusivamente su 21 soggetti, in quanto non è stato possibile somministrare i test MMPI-2 e SOGS ad alcuni soggetti.

## ■ Analisi dei dati

L'analisi descrittiva è stata condotta attraverso un'analisi delle frequenze e il calcolo di statistiche descrittive (come la media e la deviazione standard) per le variabili descrittive del gruppo clinico e del gruppo di controllo. Per quanto riguarda i punteggi ottenuti alla BIS-11 dal gruppo clinico e da quello di controllo, sono stati con-

IV. Nel primo colloquio, vengono indagate le variabili socio-demografiche degli utenti come il genere, l'età dei singoli soggetti, l'età media, lo stato civile, il titolo di studio e la professione al momento della nostra ricerca. Inoltre l'attenzione è stata rivolta a variabili cliniche legate al gioco d'azzardo patologico come l'età media alla quale ha avuto inizio il gioco sociale, il gioco problematico e il gioco patologico, oltre al tipo di gioco preferito, i mesi di trattamento presso il servizio, lo stato del trattamento e l'eventuale interruzione precoce di quest'ultimo (dropout).

frontati mediante specifici test statistici. Inizialmente si è proceduto alla verifica della normalità delle distribuzioni attraverso l'applicazione del test Shapiro-Wilk, evidenziando la distribuzione normale dei punteggi. A questo punto si è proceduto all'esecuzione di un t-test per campioni indipendenti che ci ha permesso di confrontare fra loro i gruppi. Inoltre i punteggi alla BIS-11 sono stati confrontati fra coloro che proseguivano il trattamento e coloro che lo avevano interrotto precocemente attraverso un t-test per campioni indipendenti. Lo stesso test è stato impiegato per il confronto dei punteggi ottenuti alla BIS-11 fra individui che erano ricaduti nel gioco al momento della valutazione e coloro che continuavano ad astenersi dal gioco.

Un t-test per campioni indipendenti è stato utilizzato per confrontare i punteggi alla BIS-11 fra i soggetti con un'elevazione >60 e coloro che non presentavano tale elevazione rispettivamente alle scale Pd, Pa, D, Ma, DEP e LSE dell'MMPI-2.

Per quanto riguarda le relazioni fra l'impulsività e la gravità del quadro è stata condotta un'analisi della regressione lineare per valutare come e se l'impulsività fosse in grado di predire il livello di gravità.

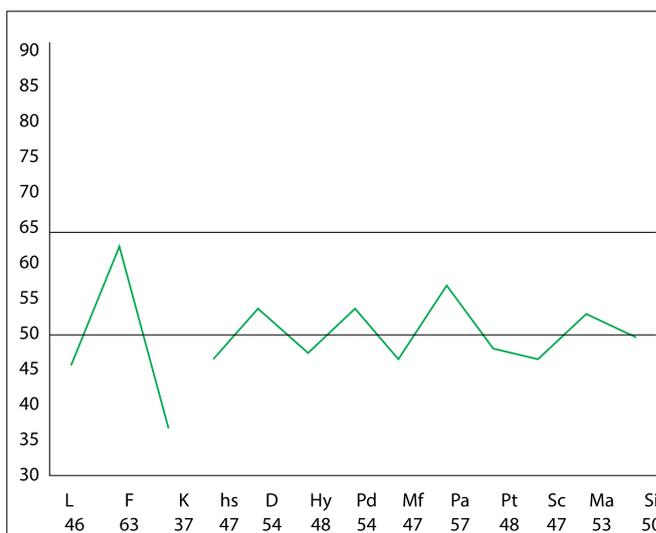
## ■ Risultati

Dall'analisi descrittiva delle caratteristiche cliniche il campione GAP presenta dei soggetti con un'età media all'inizio del gioco sociale pari a 30 anni circa (M=29.62; DS=11.84), del gioco problematico pari a 39 anni circa (M=39.23; DS= 10.38) e del contatto con il Servizio pari a 43 anni circa (M=43.81; DS= 11.34).

Per quanto riguarda il gioco privilegiato è emersa una prevalenza per le slot machines, preferite dalla maggior parte dei giocatori (80.8%), seguite dalle Scommesse (11.5%) e infine dal Gratta e Vinci (1%) e dal SuperEnalotto (1%). In merito allo stato del trattamento sono stati rilevati 11 abbandoni (42.3%) rispetto al proseguimento del trattamento osservato in 15 persone (57.7%); in relazione alla presenza di condotte di gioco durante il trattamento stesso (chiamate per semplicità "ricadute"), è stata evidenziata la presenza di 15 giocatori (57.3%) impegnati attualmente nel gioco (ricaduta) e di 11 (42.3%) giocatori non coinvolti attualmente in condotte di gioco (senza ricaduta).

Il profilo di personalità medio per le Scale Cliniche del test MMPI-2 risulta valido e non appare caratterizzato da rilevanti elementi psicopatologici, come emerge dall'elaborazione del metodo informatizzato "PANDA"<sup>V</sup>.

V. Rapporto narrativo che sinetizza il profilo medio del campione clinico del test MMPI-2 secondo il metodo informatizzato PANDA (15): "Non sembra che vi siano stati tentativi di influenzare i risultati né atteggiamenti particolarmente critici riguardo i propri problemi. I risultati clinici sembrano essere validi. L'asse timico appare compreso entro i limiti normali: vi è piena disponibilità e capacità, da parte del soggetto, di accedere al versante emotivo. Ciò grazie ai positivi sentimenti inerenti l'autostima, la produttività, l'energia, le attività noetiche e quelle relative alla sfera libidico-pulsionale. Vi è un sostanziale equilibrio tra le tendenze all'azione e le tendenze alla riflessione, anche se le prime sembrano prevalere leggermente. Si rilevano soddisfacenti capacità di inserimento nel gruppo con una normale quota di introversione sociale. Sembra operare ad un buon livello di sicurezza: valuta se stesso in un modo apparentemente realistico e senza dubitare delle proprie possibilità. Nella relazione interpersonale il soggetto si presenta disponibile ad interagire senza mettere in atto meccanismi improntati a particolare



**Figura 1:** Profilo medio Scale Cliniche del test MMPI-2 – Giocatori d'Azzardo Patologici

Complessivamente i soggetti hanno risposto in maniera sincera al test (Scale di validità L-F-K della figura 1) e, come si può vedere dalla figura 1, nessuna delle dieci scale cliniche - (Hs) Ipocondria; (D) Depressione; (Hy) Isteria; (Pd) Deviazione Psicopatica; (Mf): Mascolinità-Femminilità; (Pa) Paranoia; (Pt) Psicastenia; (Sc) Schizofrenia; (Ma) Ipomania; (Si) Introversione Sociale - mostra un punteggio T superiore a 65, punteggio di cut-off per la presenza di eventuali sintomi clinici.

Per quanto riguarda i punteggi ottenuti dal campione clinico ai test psicometrici, sono sintetizzati nella Tabella 3.

**Tabella 3:** Punteggi medi ottenuti dal gruppo dei giocatori d'azzardo (GAP) ai test SOGS e BIS-11 e rispettive sottoscale.

TEST PSICOMETRICI	PUNTEGGI MEDI GAP
SOGS: Media (DS)	10.67(3,18)
BIS-Scala Impulsività Attentiva: Media (DS)	15,31 (2,99)
BIS-Scala Impulsività Motoria: Media (DS)	21,08 (6,04)
BIS- Scala Impulsività Non Pianificativa: Media (DS)	26,77 (5,87)
BIS-Punteggio Totale : Media (DS)	63,15 (12,96)
SOGS: South Oaks Gambling Screen BIS: Barratt Impulsiveness Scale-11 DS: Deviazione Standard	

rigidità anche se, solo nelle situazioni di particolare stress, può evidenziare una lieve tendenza verso atteggiamenti caratterizzati da formalismo. È riscontrabile un'ideazione congrua ed aderente alla realtà: non sono presenti elementi disturbanti il contenuto del pensiero né tantomeno particolari meccanismi difensivi dell'ansia che, dunque, non viene somatizzata. I meccanismi di controllo e di difesa appaiono strutturati in maniera sufficientemente equilibrata anche se, nelle condizioni di particolare stress, possono manifestarsi alcune tendenze alla labilità emotiva.

**Tabella 4:** Differenze nei punteggi BIS-11 fra giocatori d'azzardo (GAP) e i controlli

	GAP (n=26)		CONTROLLI (n=26)		df	t	Significatività
	Media	Ds	Media	Ds			
BIS totale	63.15	12.96	54.23	6.16	35.74	3.17	.001*
BIS-Impulsività Attentiva	15.31	2.99	15.08	2.01	43.86	0.32	.372
BIS-Impulsività Motoria	21.08	6.04	17.54	2.28	31.99	2.72	.004*
BIS-Impulsività di Non Pianificazione	26.77	5.87	21.62	3.47	40.6	3.85	.000*

BIS: Barratt Impulsiveness Scale-11  
DS: Deviazione Standard

**Tabella 5:** Differenze nei punteggi BIS-11 fra il gruppo dei giocatori con ricadute e il gruppo dei giocatori senza ricadute

	Gruppo gap con "ricadute" (n=15)		Gruppo gap senza "ricadute" (n=11)		df	t	Significatività
	Media	Ds	Media	Ds			
BIS totale	67.27	13.65	57.55	9.95	24	1.99	.02*
BIS-Impulsività Attentiva	16.13	3.27	14.18	2.22	23.91	1.80	.004*
BIS-Impulsività Motoria	23.27	5.86	18.09	5.12	24	2.34	.014*
BIS-Impulsività di Non Pianificazione	27.87	6.67	25.27	4.42	24	1.11	.13

BIS: Barratt Impulsiveness Scale-11  
DS: Deviazione Standard

Confrontando i punteggi al test BIS-11 e alla sue sottoscale il gruppo clinico ha evidenziato, rispetto al gruppo di controllo, un maggiore livello di impulsività generale ( $p < .05$ ), un maggiore livello di impulsività motoria ( $p < .05$ ) e di impulsività di non pianificazione ( $p < .001$ ), mentre non ha mostrato differenze rilevanti nell'impulsività attentiva ( $p = .372$ ).

Tali risultati sono sintetizzati nella Tabella 4.

Comparando i punteggi alla BIS dei giocatori che proseguono il trattamento ( $n = 15$ ) ai giocatori che lo hanno abbandonato ( $n = 11$ ), non sono risultate differenze significative fra i due gruppi né nell'impulsività generale ( $p = .08$ ), né nelle sottoscale della BIS di Impulsività attentiva ( $p = .149$ ), motoria ( $p = .09$ ) e di non pianificazione ( $p = .136$ ).

Analizzando la correlazione fra i punteggi al SOGS e quelli alla BIS totale, non è stata riscontrata nessuna associazione significativa: il test BIS-11 non sembra dunque influenzare la dipendenza da gioco misurata con il punteggio ottenuto al SOGS ( $p = 0.284$ ).

Confrontando i punteggi totali al test BIS-11 fra i soggetti con un'elevazione moderata ( $> 60$ ) nelle scale Pd, Ma, Pa, D, Dep e Lse dell'MMPI-2 e i soggetti che non presentano tale elevazione, non sono state riscontrate differenze significative. Rispettivamente: Scala Pd ( $p = .30$ ), Scala Ma ( $p = .47$ ), Scala D ( $p = .36$ ), Scala Pa ( $p = .40$ ), Scala DEP ( $p = .41$ ), Scala LSE ( $p = .144$ ).

Infine confrontando i punteggi medi al test BIS-11 fra il gruppo non coinvolto in condotte di gioco durante il

trattamento (senza ricaduta) e il gruppo coinvolto in tali condotte (ricaduta), è stata evidenziata una maggiore impulsività generale ( $p < .05$ ), una maggiore impulsività attentiva ( $p < .05$ ), una maggiore impulsività motoria ( $p < .01$ ) dei soggetti con ricaduta rispetto ai soggetti senza ricaduta.

Non è stata mostrata alcuna differenza fra i due gruppi per quanto riguarda l'impulsività di non pianificazione ( $p = .13$ ). Tali risultati sono sintetizzati nella Tabella 5.

## ■ Conclusioni

Si riportano le principali conclusioni:

- 1) il campione di giocatori ha un profilo di personalità medio "normale", cioè senza tratti psicopatologici; il gioco preferito sono le slotmachine; l'inizio del gioco problematico è collocabile intorno ai 39 anni e la richiesta di aiuto viene fatta al Servizio dopo circa quattro anni;
- 2) rispetto all'impulsività, si sottolinea l'assenza di correlazione tra l'impulsività, da una parte, e la gravità della dipendenza da gioco, la presenza di disturbi di personalità e l'abbandono del trattamento, dall'altra;
- 3) i giocatori, rispetto ai controlli, sembrano avere invece sia un maggiore livello di impulsività generale sia un maggiore livello di impulsività motoria e di non pianificazione. Questo sembra dire che i giocatori non sembrano differenziarsi dai controlli per la capacità d'attenzione mentre si differenziano per l'impulso a preferire benefici immediati anche se piccoli (vedi la

- probabilità di vincere facendo una scommessa) a ricompense maggiori ma future (ad es. ritrovarsi i soldi per poter pagare l'affitto a fine mese). In altre parole, nei giocatori, rispetto ai controlli, sembra ridotta la capacità di pensare alle conseguenze del proprio comportamento;
- 4) i giocatori che hanno ricadute nel gioco durante il trattamento sembrano avere un maggiore livello di impulsività generale, una maggiore impulsività attentiva e una maggiore impulsività motoria rispetto ai soggetti in trattamento senza ricaduta. La ricaduta sembra quindi maggiormente correlata sia con la difficoltà di porre attenzione che con agiti impulsivi che permettono la soddisfazione immediata dei bisogni.

Nel nostro campione, dunque, l'impulsività sembra non avere un ruolo né nella gravità della dipendenza né nell'interruzione del trattamento (*drop-out*), al contrario sembra avere un legame con il mantenimento della dipendenza o il ritorno al comportamento di gioco (*ricadute*), cioè sembra emergere una correlazione tra l'impulsività e la difficoltà del giocatore in trattamento a dare un limite al comportamento problematico.

Se i dati del lavoro fossero confermati da ulteriori ricerche, nella clinica del gioco d'azzardo patologico sembrerebbe utile inserire la scala per l'impulsività tra gli strumenti di screening da somministrare nella fase diagnostica in quanto l'impulsività potrebbe configurarsi come elemento correlabile con la cronicizzazione del comportamento dipendente e con l'efficacia stessa del trattamento.

## Bibliografia

1. APA - American Psychiatric Association (1980), DSM-III, Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Terza Edizione, tr. it., Masson, Milano, 1980.
2. APA - American Psychiatric Association (2000), DSM-IV-TR, Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Text Revision, tr. it., Masson, Milano, 2001.
3. APA - American Psychiatric Association (APA) (2013), DSM-5, Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Raffaello Cortina Editore, Milano, in corso di stampa.
4. Blaszczynski, A., Steel Z, McConaghy, N (1997). Impulsivity in pathological gambling: The antisocial impulsivist. *Addiction* 92: 75-87.
5. Fossati A., Di Ceglie A., Acquarini E., Barratt E.S. (2001), "Psychometric properties of an Italian version of the Barratt Impulsiveness Scale - 11 (BIS-11) in nonclinical subjects", in *General and Clinical Psychology*, 57 (6), 815-28.
6. Hathway S. R., McKinley J. C. (1989), MMPI-2. Minnesota Multiphasic Personality Inventori-2, tr. It. Sirigatti S. e Pancheri P. (1995), MMPI-2. Adattamento italiano. Manuale, O.S., Firenze.
7. Langewisch, M. W. J., & Frisch, G. R. (1998). Gambling behavior and pathology in relation to impulsivity, sensation seeking, and risky behavior in male college students. *Journal of Gambling Studies*, 14: 245-262.
8. Leblond J, Ladouceur R, Blaszczynski A. (2003). Which pathological gamblers will complete treatment? *British Journal of Clinical Psychology* 42:205-209.
9. Ledgerwood DM, Alessi SM, Phoenix N, Petry NM (2009). Behavioral assessment of impulsivity in pathological gamblers with and without substance use disorder histories versus healthy controls. *Drug and Alcohol Dependence* 105: 89-96.
10. Lesieur H.R., Blume S.B. (1987), "The South Oaks Gambling Screen (SOGS): A new instrument for the identification of pathological gamblers", *American Journal of Psychiatry*, 144(9).
11. Maccallum F., Blaszczynski A., Ladouceur R., Nower L (2007). Functional and Dysfunctional impulsivity in pathological gambling. *Personality and Individual Differences*, 43:1829-1838
12. MacLaren, V. V., Fugelsang, J. A., Harrigan, K. A., & Dixon, M. J. (2011). The personality of pathological gamblers: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 31: 1057-1067.
13. Morandi C., Cocci V., Giannini M., Dimauro P.E. (2010). "Tratti di personalità e gioco d'azzardo patologico", *Personalità/Dipendenze*, N. 3 Fasc. 15: 265-280.
14. OMS - Organizzazione Mondiale della Sanità (2000), ICD-10. Classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati: 10ª revisione, 3 volumi, Italia: Ministero della Sanità, Roma: Istituto poligrafico e Zecca dello Stato, 2001.
15. Pancheri P., De Fidio D. (1999) "Dal Minnesota Multiphasic Personality Inventory al Panda: il MMPI-2 automatico", *Giornale Italiano di Psicopatologia*, 5: 143-54.
16. Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt Impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 6, 768-774.
17. Savron G, De Luca R, Pitti P (2007). Terapia di gruppo con Giocatori d'Azzardo Patologici: risultati a 6, 12 e 18 mesi di trattamento. *Rivista di Psichiatria* 42, 189-204.
18. Savron G, Pitti P, De Luca R (2003). Stati dell'umore e tratti di personalità in un campione di giocatori d'azzardo patologici e dei loro familiari. *Rivista di Psichiatria* 38: 247-258
19. Steel Z, Blaszczynski A (1998). Impulsivity, personality disorders and pathological gambling severity. *Addiction* 93: 895-905.
20. Verdejo-Garcia A., Lawrence A.J., Clarke L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32:4, 777-810.

# L'impatto epidemiologico del problema dolore sulla attività clinica del medico di medicina generale

## Abstract

Obiettivo della ricerca è quello di valutare la prevalenza del problema dolore cronico nel setting della Medicina Generale e capire quali terapie antidolorifiche vengono prescritte. Sono state esaminate le cliniche di 15 Medici di Medicina Generale del Distretto Casentino della AUSL8 di Arezzo dal Settembre 2012 all'Agosto 2013. Sono stati individuati come pazienti con dolore cronico quelli che avevano una prescrizione di più di 9 confezioni di antidolorifici l'anno. La prevalenza di dolore cronico nella popolazione generale non pediatrica è stata del 2,2% con un percentuale di interessamento del sesso femminile nettamente superiore ai maschi (circa un rapporto 2 a 1). L'associazione di oppioidi e FANS è stata usata nel 45% dei casi, nel 20% oppioidi da soli; nel 13% FANS, oppioidi e antiepilettici. In totale il 71,2% dei pazienti con dolore cronico assume farmaci oppioidi e il 59,1% assume FANS. La prevalenza del dolore cronico nella popolazione studiata si discosta notevolmente da quanto rilevato dagli studi pubblicati nella letteratura internazionale. Infatti la prevalenza nella popolazione generale, da noi rilevata è del 2,2% contro stime della letteratura che variano dall'11% al 30%. Il nostro dato invece è in accordo con quanto rilevato in uno studio osservazionale italiano pubblicato su SIMG 2009 che ha rilevato una prevalenza di circa 3% su base annua. L'utilizzo di oppioidi nella maggioranza dei pazienti testimonia una corretta gestione della terapia del dolore cronico.

Il dolore è una delle cause più frequenti di consultazione del medico di famiglia da parte degli assistiti. Si valuta che circa un terzo dei contatti del medico di medicina generale con i propri assistiti riguarda il problema dolore<sup>1</sup>. Una quota più o meno rilevante di questi pazien-

ti è affetta da dolore cronico, cioè dolore che si protrae per almeno 3 mesi, e che quindi necessita di un approccio diagnostico e terapeutico distinto dal dolore occasionale. La letteratura internazionale valuta la prevalenza del dolore cronico nella popolazione generale europea in percentuali che variano dal 11% al 30% con una media del 19%(3). In un recente studio pubblicato su Pain Medicine nel luglio 2013 la prevalenza del dolore cronico tra i pazienti dei MMG Australiani è risultata del 19,2%<sup>2</sup>. Obiettivo di questo studio è di capire, attraverso una indagine retrospettiva, quale sia stato il carico assistenziale portato dai pazienti con dolore cronico nella medicina generale italiana.

## Metodi

Ricerca retrospettivamente i dati sul dolore cronico nella cartelle dei MMG, ancorchè ben aggiornate e compilate con la massima accuratezza, presenta alcune difficoltà. Non è possibile identificare la patologia "Dolore cronico" basandosi sulla classificazione ICD9 in quanto non codificata in maniera specifica, è inoltre quasi impossibile stadiarlo in quanto praticamente nessun medico di medicina generale registra le scale di intensità del dolore.

Per ovviare a questi problemi abbiamo deciso di utilizzare dati sicuramente registrati nelle cartelle cliniche e riferibili direttamente al problema in esame. Siamo quindi partiti dalle prescrizioni di farmaci antidolorifici ed elaborato una classificazione del dolore correlata alla quantità di prescrizioni annuali, basata quindi sulla frequenza del sintomo dolore:

- Dolore occasionale episodio singolo (1 prescrizione in un anno)
- Dolore occasionale prolungato o ripetuto (2 prescrizioni in un anno)

## MARCELLO GRIFAGNI\* GIULIANO ROSSI\*\*

\*MMG Tutor Coordinatore Sanitario  
Distretto Casentino AUSL8 Arezzo;  
\*\*MMG Coordinatore AFT Casentino  
AUSL8 Arezzo

Per corrispondenza:  
m.grifagni@alice.it

Medici ricercatori: Gianfrancesco Bidi,  
Giuseppe Bigiarini, Massimo Crescini,  
Massimo Ducci, Stefano Gambineri,  
Josephine Leone, Rizieri Emilio Minelli,  
Vivaldo Vagnoli, Giancarlo Matini, Mauro  
Vangelisti, Luigi Giannini, Mauro Guidelli,  
Luigi Magnani. (MMG della AFT Casentino)

- Dolore scarsamente recidivante (da 3 a 5 prescrizioni in un anno)
- Dolore recidivante (da 6 a 8 prescrizioni)
- Dolore sub continuo (da 9 a 12 prescrizioni)
- Dolore continuo (più di 12 prescrizioni in un anno)

Le classi 1 e 2 rappresentano il dolore acuto, prettamente nocicettivo, il dolore "utile"; le classi 3 e 4 rappresentano il dolore recidivante, da noxa persistente o cronica, con probabile componente neuropatica; nelle classi 5 e 6 abbiamo individuato il dolore cronico in cui è sicuramente presente una importante componente neuropatica. Le procedure da seguire e le stringhe di estrazione da applicare ai programmi gestionali sono state trasmesse ad ogni collega tramite successivi messaggi e-mail e ogni passaggio è stato rivalutato ed eventualmente corretto tramite dialogo telematico.

Sono stati invitati a partecipare 28 medici di medicina generale che fanno parte della AFT (Aggregazione Funzionale Territoriale, nuova forma di organizzazione della medicina generale italiana) del Casentino e 13 hanno aderito al progetto. Tutti sono dotati di programma gestionale Millewin. Si è esaminato il periodo Settembre 2012 agosto 2013.

La selezione di pazienti con più di otto (almeno nove) prescrizioni in un anno è stata inserita in un registro personale e su quello abbiamo lavorato estraendo il tipo di terapia prescritta per un anno, le singole molecole, gli accertamenti richiesti negli ultimi 365 giorni.

## ■ Risultati

I medici che hanno aderito alla iniziativa sono stati 15. Non tutti hanno inviato i dati completi, per cui abbiamo formato 3 coorti di assistiti al di sopra dei 14 anni su cui abbiamo effettuato i calcoli: la 1° coorte di 20073 assistiti per la valutazione di prevalenza (Tab.1), la seconda di 11731 assistiti per la valutazione degli accertamenti prescritti (Tab.2), la terza di 17563 per le valutazioni della gestione terapeutica del dolore cronico (Tab.3). Sono esclusi i pazienti in età pediatrica in quanto assistiti dalla pediatria di libera scelta.

Il numero di assistiti che nel corso dell'anno hanno avuto episodi di dolore, valutata in base all'utilizzo di farmaci antidolorifici, è risultato 5562 (27,7% del totale della coorte in esame). 450 (8% dei pazienti con dolore) hanno utilizzato più di 9 confezioni di farmaci antidolorifici e quindi (seguendo i criteri sopraesposti) può essere classificato come affetto da dolore cronico. La prevalenza del dolore cronico nella popolazione generale è quindi valutata nel 2,2%. Le donne con dolore cronico sono 289 contro meno della metà di maschi 127. Le fasce di età più colpite sono quelle al di sopra dei 65 anni (Tab.1)

I pazienti con dolore cronico hanno fatto in media circa 1 accertamenti di routine, meno di 1 richiesta di RX, 0,2 TAC, 0,3 RM. Quasi 2 per paziente le visite specialistiche (per i motivi più vari) (Tab.2). La coorte di pazienti di cui sono stati forniti dati attendibili riguardo i farmaci anti-

**Tabella1:** Prevalenza pazienti con dolore

Med	Assis	Dolore cronico per fascia età					Pazienti per n. prescrizioni antidolorifici										Con dolore		Con dolore cronico		Sesso	
		<16	16-45	46-65	66-85	>85	1		2-4		5-7		8-11		≥12				M	F		
w	1711	0	3	11	21	3	301	17,6%	232	13,6%	54	3,2%	27	1,6%	19	1,1%	633	37,0%	38	2,2%	9	29
f	1180	0	1	8	7	3	119	10,1%	79	6,7%	27	2,3%	9	0,8%	13	1,1%	247	20,9%	19	1,6%	3	16
a	261	0	0	2	2	1	18	6,9%	17	6,5%	4	1,5%	3	1,1%	3	1,1%	45	17,2%	5	1,9%	2	3
m	1149	0	1	6	10	2	172	15,0%	102	8,9%	26	2,3%	16	1,4%	7	0,6%	323	28,1%	19	1,7%	6	12
n	1640	0	2	18	34	5	228	13,9%	123	7,5%	21	1,3%	29	1,8%	33	2,0%	434	26,5%	59	3,6%	18	41
q	1150						171	14,9%	120	10,4%	30	2,6%	24	2,1%	16	1,4%	361	31,4%	33	2,9%		
x	1536	0	2	7	13	21	195	12,7%	136	8,9%	29	1,9%	18	1,2%	18	1,2%	396	25,8%	43	2,8%	11	32
y	1480	0	2	8	21	14	250	16,9%	184	12,4%	35	2,4%	30	2,0%	26	1,8%	525	35,5%	45	3,0%	12	33
t	1360	0	1	3	7	3	191	14,0%	126	9,3%	17	1,3%	8	0,6%	10	0,7%	352	25,9%	14	1,0%	6	8
o	1188	0	6	7	23	7	189	15,9%	153	12,9%	33	2,8%	27	2,3%	22	1,9%	424	35,7%	43	3,6%	11	32
k	1580	0	2	10	19	2	225	14,2%	135	8,5%	32	2,0%	13	0,8%	22	1,4%	427	27,0%	33	2,1%	15	18
à	1551	0	5	7	11	5	290	18,7%	215	13,9%	41	2,6%	21	1,4%	16	1,0%	583	37,6%	28	1,8%	7	21
v	1631	0	1	4	8	12	206	12,6%	143	8,8%	36	2,2%	13	0,8%	18	1,1%	416	25,5%	25	1,5%	10	15
p	1070	0	2	3	6	11	188	17,6%	144	13,5%	34	3,2%	18	1,7%	12	1,1%	396	37,0%	22	2,1%	8	14
z	1586	0	1	4	8	12	201	12,7%	140	8,8%	30	1,9%	18	1,1%	19	1,2%	395	24,9%	24	1,5%	9	15
Tot.	20073	0	29	98	190	101	2944	14,7%	2094	10,2%	449	2,2%	274	1,4%	254	1,3%	5562	27,7%	450	2,2%	127	289

**Tabella 2: Accertamenti nel paziente con dolore cronico.**

Medico	Assistiti	Dolore cronico	glicemia	creatinin	ldl col	gr	gb	pcr	ves	uricemia	alt	eco	rx	tac	rm	visite
w	1711	38	48	48	21	50	8	34	16	24	44	39	33	12	11	101
f	1180	19	18	18	9	3	3	4	16	5	12	8	19	3	3	44
a	261	5	5	7	2	1	1	3	3	3	5	4	3			6
m	1149	19	20	28	5	10	5	10	6	4	14	19	14	7	8	28
y	1480	45	27	40	21	41	36	27	18	16	30	20	35	9	9	60
o	1188	43	47	41	22	45	43	11	24	11	15	35	47		5	54
k	1580	33	24	23	10	2	2	12	20	9	16	19	35	12	6	53
à	1551	28	17	12	10	15	14	5	6	10	16	7	21		8	33
v	1631	25	35	31	28		3	9	11	21	31	25	33	4	9	52
Tot.	11731	255	241	248	128	167	115	115	120	103	183	176	240	47	59	431

**Tabella 3: Terapie nel paziente con dolore cronico**

Medico	Assistiti	dolore cronico	Dolore cronico per fasce di età					Terapie						
			<16	16-45	46-65	66-85	>85	fans	centrali	antiepilet	fans+cen	fans+antiep	centr+antiep	fans+centr+antiepil.
w	1711	38	0	3	11	21	3	4	10	3	15	2	2	2
f	1180	19	0	1	8	7	3	1	0	3	9	0	1	5
a	261	5	0	0	2	2	1	0	2	0	3	0	0	0
m	1149	19	0	1	6	10	2	0	7	4	4	1	2	1
n	1640	59	0	2	18	34	5	1	0	1	38	3	0	16
x	1536	43	0	2	7	13	21	0	8	0	16	5	5	9
y	1480	45	0	2	8	21	14	5	9	1	21	2	2	5
o	1188	43	0	6	7	23	7	2	17	0	16	2	5	1
k	1580	33	0	2	10	19	2	4	7	1	13	2	2	4
à	1551	28	0	5	7	11	5	1	3	0	17	2	2	3
v	1631	25	0	1	4	8	12	1	6	1	12	0	1	4
p	1070	22	0	2	3	6	11	3	6	0	10	0	0	3
z	1586	24	0	5	6	13	0	2	6	2	8	1	4	1
	17563	403	0	32	97	188	86	24	81	16	182	20	26	54

dolorifici prescritti è costituita da 17563 assistiti di cui 403 è risultata affetta da Dolore Cronico (Tab.3). 182 pazienti (45%) è stato trattato con l'associazione di oppioidi e FANS; 81 pazienti (20%) con oppioidi da soli (fig.2). 54 pazienti (13%) usa tutti e tre i tipi di farmaci: FANS, oppioidi, antiepilettici. In totale 287 pazienti (71,2%) con dolore cronico assume farmaci oppioidi (fig.1) e 238 (59,1%) assume FANS.

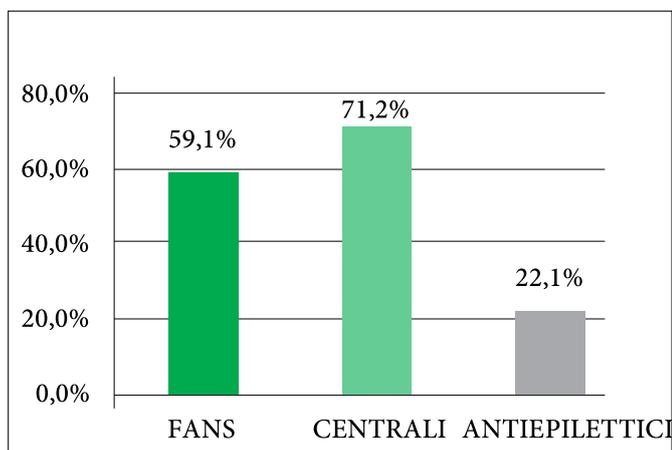


Figura 1: Farmaci utilizzati dai pazienti con dolore cronico (n.403)

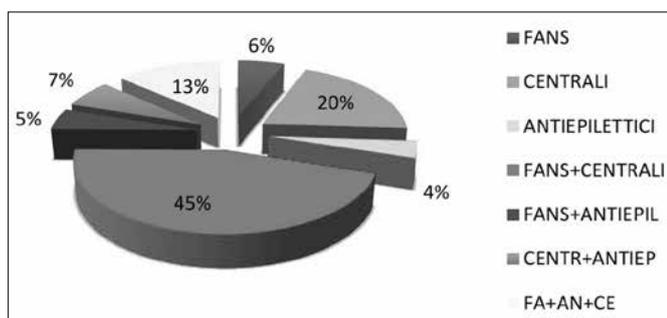


Figura 2: Terapie nel Dolore cronico (tot. 403 pazienti).

## ■ Discussione

La prima riflessione che deve essere fatta sui risultati di questo studio è che fare una ricerca retrospettiva sul dolore cronico fatta nelle cartelle cliniche dei MMG presenta notevoli difficoltà legate alla assenza di registrazione di questo problema. Una spiegazione di questa mancanza è da attribuire in primo luogo alla scarsa attenzione al corretto inquadramento di questa malattia, e in secondo luogo alla assenza nel codice ICD9 di questa patologia che ne rende difficoltosa la classificazione. Riguardo ai dati di prevalenza rilevati si deve notare come quelli relativi al dolore cronico si discostino notevolmente da quanto rilevato dagli studi pubblicati nella letteratura internazionale. Infatti, se ci riferiamo alla prevalenza nella popolazione generale, abbiamo

rilevato una prevalenza del 2,2% contro stime della letteratura che variano dall'11% al 30%<sup>1,2</sup>. Il nostro dato invece è in accordo con quanto rilevato in uno studio osservazionale italiano pubblicato su SIMG 2009 che ha rilevato una prevalenza di circa 3% su base annua<sup>4</sup>. La discrepanza si può spiegare con il metodo usato nel rilevamento: noi siamo partiti dalla osservazione retrospettiva delle prescrizioni di farmaci antidolorifici su tutta la popolazione durante un anno, negli altri lavori il dato di prevalenza deriva da una osservazione prospettica trasversale<sup>1,2</sup>. L'incidenza del dolore acuto invece è sostanzialmente allineato con i dati di letteratura interessando circa 1/3 della popolazione generale.

Durante l'anno di osservazione circa 1/4 della popolazione ha avuto necessità di essere curato per un dolore acuto sporadico. Il sesso femminile risulta il più colpito. Si conferma il dati intuitivo che la popolazione più anziana >65 anni è quella che più è interessata dal dolore cronico.

Un altro elemento che ci interessava valutare è il tipo di terapie antidolorifiche che questi pazienti assumono: si è rilevato che la classe di farmaci più utilizzata nel dolore cronico sono i farmaci oppioidi ad azione centrale (71,2%) da soli nel 20% dei casi, associati a FANS nel 45% dei casi e associati a FANS e adiuvanti (antiepilettici, triptani) (13%). I FANS che fino a qualche anno fa erano i farmaci di gran lunga più usati in qualunque tipo di dolore continuano ad avere una loro rilevanza e sono utilizzati dal 59% del pazienti con dolore cronico. Ciò nonostante l'utilizzo di oppioidi nella maggioranza dei pazienti testimonia una corretta gestione della terapia del dolore cronico che, per la presenza di meccanismi fisiopatologici del tutto particolari e distinti da quelli in causa nel dolore cronico, deve essere trattato prioritariamente con analgesici ad azione centrale.

## ■ Conclusione

Tutti i dati rilevati dimostrano, a nostro avviso, una gestione tutto sommato corretta del problema dolore cronico, anche se sarebbe auspicabile una maggior attenzione alla registrazione in cartella clinica di questo problema. Ciò consentirebbe una miglior definizione epidemiologica del problema e quindi, in primo luogo fornire elementi certi di programmazione professionale, e poi, non secondariamente, di gestire ancor più correttamente e coscientemente il dolore cronico da parte dei MMG.

## Bibliografia

1. Koleva D, Krulichova I, Bertolini et al; Pain in primary care: an Italian survey. Eur J public health 2005;15:475-9
2. Prevalence, Causes, Severity, Impact, and Management of Chronic Pain in Australian General Practice Patients; Henderson J, Harrison C, Britt H, Bayram C, Miller G; Pain Medicine (Jul 2013)
3. Pain in Europe Survey 2003
4. G. Piccolioli, S. Pecchioli, E. Sessa, M. Cancian, P.A. Lora Aprile, G. Mazzaglia, F. Salvo, P.: Italian Pain reSearch: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico ; SIMG (June 2009) n.3

# Trattamenti sanitari urgenti

## Riassunto

In Valdichiana, ormai da anni, si è costituita una Rete Sanitaria dove i vari Servizi collaborano in stretta sinergia. Inoltre il rapporto con l'Emergenza urgenza (PS e 118) è ben consolidato, così come la sinergia con le Forze dell'Ordine. Nonostante questo, abbiamo ritenuto approfondire alcuni punti controversi per evitare interventi approssimativi e poco scientifici (bad practice).

In particolare sono emersi dei bias circa l'intervento urgente, in particolare è sorta una certa difficoltà di interpretazione circa **lo Stato di Necessità ed il Trattamento Sanitario Obbligatorio**.

Per questo ordine di motivi abbiamo effettuato due MM (Morbidity and Mortality).

I due MM hanno interessato i medici del PS, del 118, della medicina e della psichiatria dell'Ospedale della Fratta Santa Margherita di Cortona, nonché due psichiatri della ASL 7 ed un medico legale della ASL 8. In ognuno dei due MM sono stati svolti quattro interventi preordinati e poi abbiamo effettuato una tavola rotonda su vari temi.

Da questi sono emersi chiaramente i profili così diversi dei due sistemi di intervento urgenti che caratterizzano, in modo significativo, la condotta sanitaria da adottare.

**Parole chiave:** Trattamento Sanitario Obbligatorio (TSO), Accertamento Sanitario Obbligatorio (ASO), Stato di Necessità (TSU), SPDC (Servizio psichiatrico diagnosi e cura), DSM (Dipartimento salute mentale).

In questo articolo passiamo in rassegna i vari interventi sanitari con caratteri d'urgenza: TSO-TSV- TSU o Stato di Necessità- ASO- TSO extraospedaliero.

Scopo del presente lavoro è di considerare le principali controversie e considerazioni che emergono sia nel nostro lavoro clinico sia nella letteratura specifica sull'argomento e di lavorare per passare dalla teoria alla prassi promuovendo delle procedure specifiche, partendo da un Protocollo già concordato all'interno della Salute Mentale, risultato di studi effettuati a partire dalle leggi nazionali e regionali. Il documento intende migliorare la risposta in termini di qualità della cura ed efficacia dei servizi che vi sono preposti.

L'integrale applicazione delle norme garantisce il diritto del paziente a ricevere cure nel pieno rispetto della sua dignità e della sua volontà riducendo l'allarme sui rischi cui i medici vanno incontro a causa della complessità di queste norme, ridando tranquillità all'esercizio professionale anche nelle circostanze eccezionali per le alterazioni psichiche.

(Legge 833/78 art. 33-34-35 e Codice di Deontologia Medica artt. 35,36,38,39 e 74).

In termini di garanzie amministrative e giurisdizionali la legge assicura tutele alla persona sottoposta agli interventi sanitari obbligatori e fa corrispondere alle crescenti limitazioni della libertà personale livelli crescenti di obbligazioni da parte dei curanti (Costituzione Italiana art. 34).

Le procedure di intervento obbligatorio, ASO e TSO, vengono attivate quando il dovere di intervenire a beneficio del paziente, in conflitto con il dovere di rispettare il diritto alla libertà del cittadino, viene giudicato prevalente su quest'ultimo. Il punto di applicazione della norma non è il rifiuto dell'intervento ma il bisogno dell'intervento per disturbo psichico: l'attualità e la gravità di essi sono gli elementi valutati per primi. Nel momento stesso in cui la legge impone al cittadino un obbligo che

**ROBERTO BORGHESI\***  
**TOMMASO CONCORDI\*\***  
**ELENA FRANCI\*\*, PAOLA TIEZZI\*\***  
**ANDREA FAGIOLINI~**  
**CLAUDIO LUCII^, GIORGIO SGREVI^^**  
**RINO MIGLIACCI^^^**  
**ANNA CANACCINI\*\*\***  
**GIUSEPPE PASQUALE MACRI"**

\* responsabile UFSMA Valdichiana ASL 8

\*\*infermiere UFSMA Valdichiana USL8

§direttore dipartimento interaziendale di salute mentale USL 7

~responsabile UFSMA Siena

^^ responsabile del PS dell'Ospedale di Cortona

^^^ responsabile delle Medicina di Cortona

\*\*\*responsabile di Zona Distretto

Valdichiana

"direttore dipartimento medicina legale ASL 8

UFSMA *Unità funzionale salute mentale*  
 Arezzo

Per corrispondenza:

roberto.borghesi@usl8.toscana.it

riguarda la difesa della sua salute, riafferma i diritti di cui deve poter usufruire nonostante il suo stato di malattia: i diritti civili e politici, il diritto alla libera scelta del medico e del luogo di cura, il diritto di comunicare con altri a sua scelta anche quando la sua libertà di movimento è limitata, il diritto di agire in giudizio per opporsi, davanti al Tribunale, all'ordinanza amministrativa che gli ha imposto l'obbligo di curarsi (Avvocatura Generale della Sanità, Costituzione Italiana artt. 13, 32 e 34, Testo del Gruppo Tecnico Interregionale Salute Mentale 10/12/08).

E' indispensabile, in questa fase, inserire il trattamento sanitario all'interno della normativa vigente.

L'articolo 32 della Costituzione Italiana, ripreso dall'art. 1 della Legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale (Legge 23.12.1978 n. 833) sottolinea come ogni cittadino abbia il diritto alla tutela della salute fisica e psichica e che tale tutela deve essere attuata rispettando la dignità e la libertà della persona (Codice di Deontologia Medica artt. 38, 35 e 36). In un'ampia accezione, quindi, ogni trattamento sanitario, tendente a perseguire il benessere fisico e psichico di un cittadino, deve essere libero e voluto essendo "la libertà individuale inviolabile" (articolo 13 della Costituzione della Repubblica e art. 38 Codice Deontologico).

Si può derogare da tale principio solo in casi "molto particolari" come statuisce l'art. 32 della Costituzione Italiana che sancisce: "è lecito curare la salute di un cittadino, contro la sua volontà, solo nei casi previsti dalla legge "oppure" non è ammessa restrizione della libertà personale, se non per atto motivato dell'autorità giudiziaria e nei soli casi e modi previsti dalla legge".

Gli artt. 33, 34 e 35 della legge 833/78 ci rendono edotti circa tali deroghe: in particolare dobbiamo trovarci di fronte ad "**alterazioni psichiche tali da richiedere urgenti interventi terapeutici** che ci obbligano quindi ad accertamenti o trattamenti sanitari volontari od obbligatori per malattia mentale."

Questo significa che comportamenti dissociali e rischi di pericolosità, al di fuori della malattia mentale, esulano dalla competenza psichiatrica e vanno indirizzati agli organi preposti istituzionalmente alla tutela della sicurezza sociale.

Rendendo operative, nel modo più completo, le garanzie introdotte dalla legge, si migliora la risposta in termini di qualità della cura ed efficacia dei servizi che vi sono preposti, introducendo quei valori di trasparenza delle procedure, permeabilità dei luoghi di cura, valutabilità delle prestazioni, sempre più rilevanti nella nostra società.

Vediamo in ordine tutti gli **interventi sanitari (e/o psichiatrici) urgenti**:

ASO (Accertamento Sanitario Obbligatorio): attivabile nei casi di malattia mentale (vera o presunta) tale da menomare la consapevolezza stessa di malattia. Attivabile da qualsiasi medico per la necessità di una prima valutazione psichiatrica ed il soggetto si sottragga al contatto oppure per poter convalidare un TSO in caso di diniego del soggetto; infine nel caso ci fossero dei

dubbi diagnostici sul soggetto visitato e ci fosse quindi la necessità di una valutazione psichiatrica.

La proposta motivata deve essere inoltrata al Sindaco del Comune dove si trova la persona oggetto della stessa. Non è necessaria la convalida da parte di un secondo medico (art. 33 comma 4 legge 833/78) e non è necessaria la notifica dell'ordinanza al Giudice Tutelare.

In realtà, nella nostra Zona, l'ASO segue le stesse procedure del TSO (per motivi di maggiore trasparenza e di maggiore salvaguardia giuridica del soggetto che subisce tale procedura).

La procedura dell'ASO per malattia mentale mira a garantire a tutti i cittadini una corretta valutazione dei loro bisogni di cura, anche nei casi in cui il disturbo mentale possa essere di natura tale da menomare la consapevolezza stessa della malattia.

L'ASO è pertanto una procedura attivabile solo allo scopo di poter garantire la migliore decisione in merito alla necessità di attivazione di un trattamento. La proposta motivata contiene anche indicazioni sul luogo più opportuno, anche perché più accettato dal paziente, per l'esecuzione dell'ASO. Esiste una garanzia legata al fatto che l'ASO va effettuato in un luogo facilmente accessibile a testimoni che garantiscano la trasparenza delle procedure attuate. L'ASO può avvenire al domicilio del paziente, presso un servizio territoriale, il Pronto Soccorso di un ospedale o eventualmente anche l'ambulatorio del Medico di Medicina Generale; non può avvenire in strutture riservate alla degenza ospedaliera. In ogni caso l'ASO non può essere svolto negli spazi di degenza del SPDC (Testo del Gruppo Tecnico Interistituzionale). L'ordinanza sindacale di ASO è eseguita dalla Polizia municipale che accompagna la persona al luogo indicato perché vi si svolga l'accertamento richiesto. Il personale sanitario del DSM svolge funzioni di assistenza.

### **TSO (Trattamento Sanitario Obbligatorio);**

le condizioni per proporre un TSO sono le seguenti:

- solo se esistano alterazioni psichiche tali da richiedere urgenti interventi terapeutici
- se gli stessi non vengano accettati dall'infermo
- se non vi siano le condizioni e le circostanze che consentano di adottare tempestive ed idonee misure sanitarie extraospedaliere.

Proprio per non consentire dei TSO impropri (o addirittura illegali) oltre all'attivazione del TSO si rende necessaria la convalida ad opera di un altro medico (della struttura pubblica).

Richiesta e convalida dovranno essere firmate dal Sindaco il quale, avendo a disposizione 48 ore per firmarla, stilata l'ordinanza, dà mandato alla Polizia Municipale di eseguirla. La stessa poi eserciterà ogni sollecitazione necessaria per convincere il paziente a collaborare, nel rispetto della dignità della persona.

L'accettazione in SPDC richiede l'esecutività dell'ordinanza di TSO.

Entro 48 ore poi dalla scadenza del TSO (che dura al massimo sette giorni) dovrà giungere al Sindaco l'eventuale prolungamento dello stesso (artt. 33,34 e 35 leg-

ge 833/78).

La titolarità della procedura di TSO appartiene alla Polizia Municipale in tutta la fase di ricerca dell'infermo e del suo trasporto al luogo dove inizierà il trattamento; al personale sanitario spetta la collaborazione per suggerire le precauzioni opportune per rendere meno traumatico il procedimento e per praticare gli interventi sanitari che si rendessero necessari. La collaborazione tra le due componenti permetterà di conciliare sicurezza e qualità dell'assistenza.

Quindi la Polizia municipale è presente per tutta la fase di attuazione del TSO, fino al ricovero in SPDC, esercitando ogni sollecitazione necessaria per convincere il paziente a collaborare, nel rispetto della dignità della persona; inoltre è loro compito notificare al Giudice Tutelare il provvedimento di TSO entro 48 ore (Circolare del Ministero dell'Interno ai Prefetti).

**TSO Extraospedaliero:** si configura come il TSO ma, a differenza di questo, avrà la possibilità di "adottare tempestive ed idonee misure sanitarie extraospedaliere."

Le caratteristiche del TSO extraospedaliero si sono andate chiarendo a partire dalle formulazioni introdotte dalle leggi regionali in materia che hanno dato un contributo interpretativo e non solo applicativo alla legge. La disomogeneità di applicazione, nelle diverse realtà locali, porta a formulare raccomandazioni più precise di quelle adottate per le altre circostanze e sollecita ad un monitoraggio più attento delle modalità di esecuzione della procedura e sui luoghi deputati alla sua realizzazione.

L'ordinanza di tale TSO si caratterizza per il fatto che obbliga una persona a curarsi, ma il luogo non è vincolato a precise caratteristiche. Il luogo costituisce solo parte delle condizioni materiali che permettono alla cura (qualunque modalità di cura indicata dal medico) di essere praticata e verificata.

La logica del TSO extraospedaliero è che la cura non incida troppo negativamente sulla vita del paziente, venendo a limitarla più di quanto il disturbo psichico o la malattia mentale non la limitino. I luoghi più spesso indicati sono la casa del paziente (con l'attivazione di visite domiciliari), il Centro di Salute Mentale (obbligando il paziente a visite ambulatoriali).

Nella pratica corrente l'ordinanza di TSO extra ospedaliero da parte del Sindaco viene spesso comunicata al Giudice Tutelare, benché tale atto non sia richiesto dalla legge. Si tratta di una garanzia aggiuntiva per il cittadino vista come persona in una situazione di debolezza e meritevole di una protezione supplementare e può permettere al Giudice Tutelare di avviare le procedure per la nomina di un Amministratore di Sostegno.

Per il TSO extraospedaliero vale quanto indicato dal comma 4 dell'art. 33: "i trattamenti sanitari obbligatori sono attuati dai presidi e servizi sanitari pubblici territoriali". Spettano quindi ai servizi del DSM (comma 3 dell'art. 34 legge 833/78 e Circolare Ministero dell'Interno ai Prefetti).

Il provvedimento va espletato anche quando il paziente sia residente nel territorio di un'altra AA.

SS.LL., sia senza fissa dimora, sia ospite della casa circoscrizionale, sia cittadino straniero, con domicilio o meno, in regola o meno con permesso di soggiorno (Circolare Ministero dell'Interno ai Prefetti e artt. 2 e 9 legge n°180).

L'antecedente immediato di un intervento obbligatorio (accertamento o trattamento) è il fatto che siano stati fatti tutti i possibili tentativi per coinvolgere il paziente e motivarlo all'intervento; la legge prescrive "iniziative rivolte ad assicurare il consenso e la partecipazione da parte di chi vi è obbligato" (art. 33, comma 5 legge 833/78). La legge indica inoltre la necessità, "per ridurre il ricorso ai trattamenti sanitari obbligatori", di iniziative di prevenzione e di educazione sanitaria (artt. 2 e 9 legge 180).

Come previsto dagli artt. 33 e seguenti della Legge 833/78, gli accertamenti e trattamenti sanitari obbligatori sono disposti con provvedimento del Sindaco nella sua veste di autorità sanitaria.

Il Sindaco può emanare l'ordinanza entro 48 ore dalla relativa proposta e convalida. Premesso che è solo l'ordinanza del Sindaco che rende eseguibile il provvedimento, va sottolineato che tale ordinanza non è una mera conseguenza burocratica delle certificazioni mediche, ma un atto sul quale il Sindaco è chiamato a pronunciarsi, in quanto referente istituzionale per la sanità che ha la responsabilità ultima su tutte le procedure inerenti le proprie ordinanze.

D'altro canto, se è vero che, per garantire una tutela giurisdizionale, il Sindaco può emanare l'ordinanza entro 48 ore, è altresì evidente che un così lungo arco di tempo non appare in grado di rispondere alla condizione di urgenza. Tale periodo della durata di 48 ore deve intendersi come una possibilità in riferimento a particolari criticità che dovessero emergere e su cui il Sindaco deve essere nelle condizioni di potersi documentare.

Tuttavia, appare evidente che la presenza di "gravi disturbi psichici" che richiedono "urgenti interventi terapeutici", debba ordinariamente comportare l'emanazione dell'ordinanza e l'esecuzione della stessa nel più breve tempo possibile (sanitaria (artt. 2 e 9 legge 180 e artt. 33 e seguenti della Legge 833/78).

### ■ Situazioni particolari tso nei disturbi alimentari

E' consentito perché, nell'attuale legislazione italiana, l'Anoressia Mentale e la Bulimia Nervosa sono equiparate a vere e proprie malattie mentali.

### ■ Ruoli

L'ordinanza del Sindaco ha carattere di provvedimento amministrativo diretto alla generale tutela, sotto il profilo sanitario, dell'interesse della collettività alla salute. L'impostazione forzata che ne discende riveste, come per tutte le ordinanze, il carattere di un'operazione di "polizia amministrativa" diretta all'osservanza di regolamenti e di provvedimenti dell'autorità, come lo sono i TSO.

I sanitari avranno invece l'obbligo della diagnosi e della

cura. Il ruolo del personale sanitario non dovrà mai essere inteso come consulenza specialistica all'atto coercitivo, ma come adempimento di quei doveri sanitari che non vengono meno anche durante l'esecuzione di una ordinanza e la cui omissione si può configurare quale reato. In caso di necessità si potrà contare sulla presenza dei Carabinieri (o della Polizia) e dei Vigili del Fuoco (Circolare del Ministero dell'Interno ai Prefetti, Circolare Ministero dell'Interno n°3/2001 del 20/07/01 e Testo del Gruppo Tecnico Interregionale Salute Mentale del 10/12/08).

Anche in caso di trasferimento da una sede ad un'altra (per es. da un SPDC ad un altro) è necessaria una nuova ordinanza del Sindaco e l'infermo dovrà essere accompagnato in Ambulanza con la Polizia Municipale (Circolari del Ministero dell'Interno, Avvocatura Generale della Sanità e Testo del Gruppo Tecnico Interregionale Salute Mentale 10/12/08).

### ■ Intervento in stato di necessità

L'art. 54 c.p. recita "non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé od altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona" Tale possibilità, definita come **sostegno all'opera di soccorso**, introduce un punto di vista sanitario. L'Art. 38 del Codice Deontologico impone l'intervento medico "sia in casi di necessità e di urgenza, sia nell'ipotesi in cui il paziente non sia in grado di esprimere una volontà contraria."

Tale intervento verrà quindi richiesto in presenza di gravi alterazioni psichiche che però non sono espressione di una malattia mentale (patologie neurologiche, interistiche, tossiche, traumatiche...).

Di particolare rilievo, a questo riguardo, è la "valutazione del clinico sul rischio o pericolo attuale (immediato) di danno grave alla salute, anche di terzi, conseguenza di una patologia, tale da richiedere interventi improrogabili, rispetto al rischio o pericolo potenziale per il quale l'eventuale trattamento è da considerarsi urgente seppure non ancora improrogabile."

Viceversa l'Art. 55 c.p. prevede "l'eccesso colposo per atti commessi in situazioni di necessità con azioni eccedenti i limiti imposti dalla legge, dall'autorità e dalle necessità, per negligenza, imprudenza o imperizia (condotta colposa)."

Il rifiuto poi di un trattamento per una malattia fisica può essere sintomo di una malattia psichica, che però deve essere diagnosticata clinicamente e non solo presunta. Inoltre va ricordato che il TSO autorizza il solo trattamento delle alterazioni psichiche. Per il trattamento di quelle fisiche occorre comunque l'assenso del paziente, salvo quel che è previsto per l'urgenza e lo stato di pericolo immediato di vita.

Lo stato di necessità avviene tipicamente nel caso in cui vi sia un rischio immediato: evidenza di tipo suicidario o presenza di comportamenti violenti in atto oppure vi sia un concreto pericolo attuale legato alla pianificazione/imminenza di violenza autoeterodiretta. In questi casi è consentito anche il ricorso alla forza come giustifica-

to dagli artt. 51 c.p. (adempimento di un dovere), 54 c.p. (stato di necessità) e 328 c.p. (rifiuto di atti d'ufficio-omissione).

Oltre alla valutazione dello stato di necessità, è quindi compito del medico valutare in merito allo stato di volizione compromesso dalla patologia, ovvero sulla capacità di consenso/dissenso del paziente rispetto alle cure. In tal senso un soggetto che presenti una volizione integra, eppure vi sia uno stato di necessità, ha facoltà di opporre rifiuto alle cure (Testo del Gruppo Interistituzionale).

Da questo punto di vista si distingue:

- Mancanza di consenso che richiama una condizione in cui il soggetto non è in grado di esprimere alcun consenso o dissenso, condizione che ritroviamo nei disturbi psichici dovuti a patologie organiche, rispetto alle quali l'unico intervento possibile è solo quello in condizioni di consenso presunto, in stato di necessità, oppure, come nel caso degli incapaci naturali (demenza, oligofrenia), l'assenza di uno stato di necessità richiede, rispetto ad eventuali cure, il coinvolgimento del Giudice Tutelare.
- Dissenso che riguarda le malattie mentali, in cui il soggetto è capace di esprimersi ma il dissenso non è valido, causa la patologia psichiatrica, ed è possibile: 1) in caso di pericolo attuale di salute, l'intervento in stato di necessità, 2) in caso di pericolo potenziale, il ricorso al TSO.

**Stato di coscienza alterato:** la presenza di stati confusionali o di stato di coscienza gravemente alterato (da causa tossica, infettiva, traumatica, neurologica, interistica...) determina, da parte del paziente, l'incapacità di esprimersi (né consenso né dissenso) nei confronti di qualsiasi proposta di intervento sanitario. Lo stato di necessità si pone sulla necessità di agire (es. agitazione psicomotoria in alcolismo acuto, aspetti confusivi nel corso di patologie cerebrali, agitazione psicomotoria da varie cause non psichiatriche).

### ■ Circostanza in cui non si applicano procedure TSO-ASO

Per esempio gli stati di coscienza o le gravi forme di deterioramento cognitivo su base organica (casi nei quali il paziente non è in grado di esprimere né consenso né dissenso).

Tutte queste Procedure di intervento sanitario sono sottoposte a garanzie amministrative e giurisdizionali e, quindi, la Legge assicura garanzia alla persona sottoposta agli interventi sanitari obbligatori e fa corrispondere alle crescenti limitazioni della libertà personale livelli crescenti di garanzia.

Tali procedure vengono attivate quando il dovere di intervenire a beneficio del paziente, in conflitto con il dovere di rispettare il diritto alla libertà del cittadino, viene giudicato prevalente su quest'ultimo.

Il punto di applicazione della norma non è il rifiuto dell'intervento ma il bisogno dell'intervento per di-

sturbo psichico: l'attualità e la gravità di essi sono gli elementi valutati per primi. Il soggetto comunque, così limitato, manterrà i propri diritti civili e politici, il diritto alla libera scelta del medico e del luogo di cura (per quanto possibile), il diritto di comunicare con gli altri, il diritto di adire in giudizio. Garantire sempre al paziente "iniziative rivolte ad assicurare il consenso e la partecipazione da parte di chi vi è obbligato" (Codice Deontologico art. 35).

Attenzione a tale dato: **tra le motivazioni del TSO non sono previste né l'incapacità di intendere e di volere, né lo stato di pericolosità sociale**" (artt. 32, 34 e 35 Codice deontologico).

IL CASO DELLA CONTENZIONE FISICA: trova giustificazione nello stato di necessità (art. 54 c.p.) al di fuori del quale potrebbe configurarsi il reato di violenza privata (art. 610 c.p.) o di sequestro di persona (art. 605 c. p).

Va mantenuta sotto il diretto controllo del medico e dell'infermiere circoscritta nel tempo (due ore al massimo seguita da 20' di libertà), registrata nella cartella clinica del paziente ed eventualmente su apposito registro.

### ■ Procedure ASO e TSO in età evolutiva

Abbiamo ritenuto opportuno non addentrarci in questo capitolo che merita una discussione a parte

### ■ Conclusioni

I due MM ci hanno confermato le difficoltà che gli operatori (sia sanitari sia agenti di pubblica sicurezza) possono incontrare nell'espletare un intervento sanitario urgente.

La difficoltà maggiore che gli operatori possono incontrare è lo stabilire se un trattamento sanitario urgente sia da ascrivere ad un TSO oppure sia un intervento tipo Stato di Necessità.

Nei casi dubbi abbiamo stilato delle procedure che ci possano orientare al meglio nell'affrontare anche il caso

più spinoso. Abbiamo anche concordato sul fatto che, a fronte delle norme, ci vuole anche una forte collaborazione tra i vari operatori con un altrettanto forte coordinamento, per assicurare la migliore prestazione sanitaria ma, al contempo, la massima trasparenza nell'esecuzione di un trattamento sanitario così complesso.

Altro elemento da affrontare, a livello di Dipartimenti, è il Trattamento Sanitario Obbligatorio Extraospedaliero. Tale Procedura non è ancora molto utilizzata in Toscana rispetto ad altre regioni d'Italia come ad esempio la Lombardia. Pertanto i nostri MM (Morbilità and Mortalità) non sono stati in grado di affrontare il nodo del TSO extraospedaliero anche perché mancano tuttora procedure codificate a livello regionale.

### Riferimenti bibliografici

- Circolare del Ministero dell'Interno ai Prefetti - 21 agosto 1993;
- Circolare Ministero Interno n. 3/2001 del 20/7/2001- Compiti della P.M. nei trasferimenti di persone assoggettate ai TSO.
- Codice di Deontologia medica: art. 35 (acquisizione di consenso), art. 38 (autonomia del cittadino), art. 36 (assistenza d'urgenza), art. 74 (trattamento sanitario obbligatorio), art. 20 (rispetto della persona), art. 27 (scelta del medico e del luogo di cura)
- Avvocatura Generale della Sanità: Richiesta di chiarimenti sul T.S.O. per soggetti con patologia mentale (21/9/1992);
- Testo del Gruppo Tecnico interregionale Salute Mentale del 10/12/2008
- Costituzione Italiana- artt. 13, 32 e 34
- Articoli 32, 33, 34 e 35 della Legge 833/78
- codice penale: art. 610 (violenza privata), art. 582 (lesione personale), art. 605 (sequestro di persona), art. 593 (omissione di soccorso), art. 328 (rifiuto ed omissione di atti d'ufficio), art. 591 (abbandono di minori o incapaci), art. 54 (stato di necessità), art. 51 (adempimento di un dovere), art. 55 (condotta colposa)
- artt. 2 e 9 legge n°180

Un particolare ringraziamento ai colleghi della UFSMA di Sansepolcro (in particolare il dr. Norberto Gennaioli ex responsabile della UFSMA) per la forte collaborazione prodotta.

# Medicina di genere: attualità e prospettive operative

## Seminario di aggiornamento

### rivolto ai Medici chirurghi e Odontoiatri

**Promosso da:**

Commissione Pari Opportunità  
Ordine dei Medici di Arezzo  
ASL 8 di Arezzo

**In collaborazione con**

SIMG Arezzo - FIMMG Arezzo - Centro Francesco Redi

Sabato 15 Febbraio 2014  
Auditorium dell'Ospedale  
San Donato di Arezzo

Ore 8.30 Registrazione dei partecipanti  
Ore 9.00 Saluti  
Dr. Enrico Desideri Direttore Generale ASL 8 Arezzo  
Dr. Lorenzo Droandi Presidente Ordine dei Medici di Arezzo

Ore 9.15 Introduzione  
Dr.ssa Silvana Saullo  
Coordinatore Commissione Medicina di Genere - Ordine dei Medici di Arezzo

- Medicina di Genere: stato dell'arte in Toscana  
Dr.ssa Annamaria Celesti  
Responsabile della Commissione permanente per le problematiche della Medicina di Genere Consiglio Regionale Sanitario - Toscana
- Dolore e genere  
Prof. Anna Maria Aloisi  
Prof. Associato di Fisiologia presso il Dipartimento Scienze Mediche Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena
- Presentazione report "Salute di genere"  
Dr. Francesco Cipriani  
Direttore Agenzia Regionale di Sanità della Toscana
- Valutazione prolo di rischio: ieri oggi e domani  
Prof. Rosanna Abbate  
Direttore responsabile Malattie Aterotrombotiche dell'Ospedale Careggi di Firenze

Tavola rotonda "esperienze a confronto"

Moderata: Dr.ssa Silvana Saullo

Intervengono:

Dr.ssa Lucia Grazia Campanile Direttore Presidio ospedaliero San Donato Arezzo  
Dr.ssa Lucia Ricci Direttore SC Diabetologia USL8 Arezzo  
Dr.ssa Alessandra Sabini Dirigente Medico di II livello presso la UO Malattie Cardiovascolari Ospedale S. Donato Arezzo  
Dr.ssa Lucia Lenzi Dirigente struttura complessa U.O. RRF, Neuroriabilitazione, Direttore agenzia della Riabilitazione  
Dr.ssa Rossella Nassi Direttore Endocrinologia USL 8 Arezzo

Il seminario si propone di diondere tra i professionisti della sanità "la Medicina di Genere" presentando un documento sulla "Salute di Genere in Toscana preparato da ARS (Agenzia Regionale Sanità) con la collaborazione della Commissione per la salute di Genere del Consiglio Sanitario Regionale. Obiettivo è proporre sia a livello regionale che a livello locale percorsi e interventi di salute da declinare secondo la tematica di genere per colmare decit qualitativi e strutturali per migliorare l'equità di accesso ai percorsi di cura e la peculiarità dell'oerta sanitaria verso il mondo femminile e maschile.

**SILVANA SAULLO**

Coordinatrice commissione Medicina di genere  
Ordine dei Medici di Arezzo

Secondo i dati del Global gender gap report del World Economic Forum, l'Italia è al 72° posto nella graduatoria mondiale della disegualianza tra uomo e donna per livello di salute e cure.

La Commissione Medicina di Genere dell'Ordine dei Medici di AREZZO ha affrontato in un convegno il bisogno di diffondere la cultura della Medicina di Genere in sanità per riconoscere la diversità non solo biologica, ma anche sociale e psicologica fra i generi e la loro influenza sullo stato di salute delle persone e partire da questa diversità per approdare all'applicazione del miglior percorso in tema di sanità pubblica sulla base delle evidenze scientifiche in detta materia.

Per il 2014 la Regione Toscana nell'ambito della programmazione sanitaria regionale ha inserito la Medicina di Genere tra le sette azioni prioritarie per dare salute ai Toscani.

Medicina di Genere quindi come strumento di appropriatezza clinica, di equità delle cure.

Come mai si sta sviluppando tanto interesse per l'argomento? Forse l'aumento di donne laureate in Medicina e alcune

con alte cariche dirigenziali ovvero le problematiche sollevate da alcuni gruppi di ricercatrici americane che evidenziano che nei vari trials sperimentali le donne sono poco o nulla studiate, dando per scontato che la fisiologia e la biologia fossero identiche in entrambi i sessi?

Già dal 1998 l'OMS ha chiesto che le considerazioni di genere fossero argomentate nelle politiche sanitarie e in Italia il primo progetto ministeriale per la salute delle donne risale al 2005!

È iniziato comunque un grosso lavoro di ricerca e raccolta dati sulle donne: abbiamo ottenuto i primi risultati in ambito cardiologico fino ad avere linee guida gender oriented.

Altri dati importanti riguardano il diabete delle donne: le donne diabetiche hanno un profilo di rischio cardiovascolare peggiore e un rischio di complicanze cardiache fatali maggiori (+49%) rispetto agli uomini.

Infatti le malattie metaboliche e cardiovascolari come mortalità sono in diminuzione tra gli uomini, mentre tra le donne rimane ancora la prima causa di morte.

Donne e uomini dunque presentano nell'arco della vita patologie differenti o diversi sintomi di una stessa patologia; qual è il nostro comportamento?

Infine il consumo di farmaci: in percentuale è maggiore nelle donne rispetto a quello negli uomini ma ignoriamo spesso che i medicinali più comuni possono avere effetti diversi su donne e uomini. Ignoriamo primo fra tutti "la complessità femminile" dovuta alle variazioni ormonali in tutte le fasi della loro vita.

Per concludere: nel nostro Paese le donne vivono più a lungo degli uomini, ma spesso vivono peggio.

Gli argomenti da trattare sono certamente tanti: abbiamo iniziato anche noi come Ordine dei Medici in collaborazione con la Commissione per le problematiche della Medicina di Genere (istituita da qualche anno dal Consiglio sanitario Regione Toscana) e con la ASL8, dove recentemente si è insediato il Comitato per la medicina di genere. Vi sono impegnati vari operatori sanitari per definire al meglio i percorsi "di genere" a vantaggio sia degli uomini che delle donne.

Questa è la sfida del futuro!

## Medicina di Genere e dolore

**ANNA MARIA ALOISI MD, PHD**

Professore di Fisiologia presso il Dipartimento Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

Per corrispondenza: [annamaria.aloisi@unisi.it](mailto:annamaria.aloisi@unisi.it)

### Abstract

Molti ricercatori e clinici hanno impostato la loro attività clinica o di ricerca in maniera genere-dipendente, ed infatti in letteratura sono moltissimi i dati disponibili su differenze tra uomo e donna, sia a livello macroscopico che molecolare. Nonostante ciò, molto spesso la medicina si rivolge ai pazienti come se fossero soggetti asessuati, o meglio, uomini, giovani/adulti, di sesso maschile e di razza bianca. È chiaro che in molti casi la pratica clinica ha anticipato le nozioni ricavate dalla ricerca, molti colleghi clinici affermano di trattare diversamente i soggetti in base al loro sesso proprio perché sanno 'per esperienza' che i trattamenti possono avere effetti diversi in una donna o in un uomo.

**Parole Chiave:** Genere, Dolore, Ormoni,

La Medicina di Genere riguarda anche il dolore. Anche se per molti anni si è fatto finta che i pazienti sofferenti di dolore fossero solo soggetti umani, senza bisogno di definirne il sesso l'età e quindi le condizioni del loro stato riproduttivo, ancora oggi, moltissime volte ci tro-

viamo di fronte a dati in cui le caratteristiche dei due sessi si limitano al numero dei soggetti considerati per ogni sesso. Le ragioni addotte sono le più varie tra cui le "difficoltà" presenti nella corretta valutazione delle molteplici variabili a carico del sesso femminile: l'età riproduttiva, i rapidi cambiamenti ormonali, la gravidanza<sup>1</sup>.

Le varie difficoltà comunque non hanno impedito una progressiva presa di coscienza del problema.

Questo ha permesso di acquisire numerose informazioni soprattutto sull'influenza degli ormoni gonadici sulle strutture del sistema nervoso coinvolte nel dolore. Più recentemente sono stati studiati altri aspetti molto importanti quale, ad esempio, la differenza di genere nella risposta alla terapia permettendo la scoperta di differenze sostanziali nell'uso di molti farmaci<sup>2</sup>.

### ■ Uomini, donne e dolore

Quando nello studio del dolore si è cominciato a valutare in che cosa consistesse la differenza fra donne e uomini, ci si è resi conto che in molti tipi di dolore cronico le donne denunciavano livelli di dolore più severi, più frequenti e di maggiore durata degli uomini (emicrania, cefalea muscolotensiva, dolore facciale, dolore muscolo scheletrico e osteoarticolare, fibromialgia).

D'altra parte certe patologie dolorose si riscontravano prevalentemente negli uomini come la cefalea a grappolo.

Dal momento in cui si è presa coscienza di questi dati e si è iniziato a valutare l'influenza del genere sul dolore,

è emerso chiaramente che:

- certe sindromi dolorose si riscontrano prevalentemente in un sesso perché collegate a patologie più frequenti in quel sesso; ad esempio, la neuropatia diabetica si riscontra prevalentemente nella donna perché il diabete è molto più diffuso nel sesso femminile
- la maggiore incidenza di alcune sindromi dolorose in un solo sesso non è facilmente comprensibile. Perché, ad esempio, moltissime forme di emicrania e di fibromialgia sono più frequenti nelle donne? Perché la cefalea a grappolo è tipica degli uomini?

D'altra parte, per altri aspetti del dolore il genere riveste una particolare importanza. Per esempio, alcuni studi<sup>3</sup> hanno dimostrato che i medici trattano più seriamente una patologia quando è riportata da un uomo rispetto ad una donna, nonostante i soggetti si presentino con gli stessi sintomi. Inoltre, sebbene sia stato documentato che le donne consumano più analgesici rispetto agli uomini, i medici prescrivono oppioidi più frequentemente, e con dosaggi maggiori, agli uomini che alle donne, mentre sembrano considerare più facilmente le componenti psicologiche della malattia nel caso di pazienti donna, rispetto agli uomini.

Karen Berkley, la neurofisiologa statunitense che ha avuto il merito di stimolare l'inizio del dibattito su "Sex, Gender and Pain", scrive: "il dolore ci avvisa di un pericolo, ci dice di stare attenti e di fare qualcosa a riguardo"<sup>4</sup>. La maggiore sensibilità al dolore presente nelle donne e la loro maggiore attenzione al dolore potrebbero essere intesi come un meccanismo protettivo che contribuisce al mantenimento della loro salute. In effetti, il primo approccio verso la soluzione di un problema è quello di riconoscerlo, e le donne sembra che riconoscano il problema più precocemente.

Rispondere al dolore non è una debolezza, ma una forza adattativa. Anche accettando questa spiegazione, rimane da valutare quali siano le strutture del nostro corpo coinvolte in questi processi e in cosa questi processi siano diversi nei due sessi. In particolare, molti sforzi si stanno facendo per comprendere le influenze esercitate dal corredo genetico dei soggetti e dai livelli e variazioni cicliche degli ormoni. Sono proprio questi due i campi principali su cui si è concentrata la ricerca. Studi di genetica hanno dimostrato la presenza di differenze tra i sessi in certi ceppi di topi ma non in altri: la presenza di un certo gene sembra dare informazioni sulla maggiore o minore sensibilità al dolore. Per esempio, donne di carnagione chiara e capelli rossi sembrano essere più sensibili al dolore di donne con capelli scuri o biondi. Questo è dovuto alla presenza di una mutazione sul gene della melanina<sup>5</sup>.

Gli ormoni gonadici sono l'altro argomento su cui si sono focalizzati gli studi di genere. Gli estrogeni e gli androgeni, in particolare, sono stati modificati in numerose tipologie di esperimenti.

Il dato che ne è emerso indica chiaramente una partecipazione degli ormoni gonadici alla modulazione delle vie e dei centri nervosi coinvolti nel dolore<sup>6</sup>.

Valori ematici del testosterone e dell'estradiolo in uomini e donne adulti.

I valori del testosterone sono riportati in ng e pg/ml per permettere il confronto con l'estradiolo

	TESTOSTERONE		ESTRADIOLO
	ng/ml	pg/ml	pg/ml
Uomini	3-10	3.000-10.000	<50
Donne	0.5-1	500-1000	20-400

## ■ Sesso, genere e dolore sperimentale

Nei numerosi studi condotti su uomini e donne sane<sup>7</sup> è stata esaminata la sensibilità al dolore verso stimoli nocicettivi indotti sperimentalmente. Sono stati usati svariati mezzi per indurre il dolore, generando stimoli di natura meccanica, elettrica e termica di durata e caratteristiche variabili (stimoli tonici o fasici, singoli o ripetuti), e in diverse parti del corpo. I parametri studiati per determinare le caratteristiche del dolore percepito, comprendono la soglia, la tolleranza, l'intensità, e parametri autonomici, come variazioni nella frequenza cardiaca e nella pressione arteriosa.

Questo tipo di studio riguarda la psicofisica del dolore e si limita a valutare nei soggetti le risposte soggettive ad un dato stimolo.

Negli studi in cui si sono trovate differenze significative le donne mostrano sempre una sensibilità al dolore maggiore degli uomini. Le differenze più consistenti tra maschi e femmine si sono ottenute quando il dolore veniva indotto con una pressione meccanica, o altri metodi che producevano una sensazione dolorosa profonda e prolungata, come la risposta ischemica o termica.

Il dato è interessante, dal momento che proprio questo tipo di stimolo può mimare più accuratamente il dolore clinico, come ad esempio i crampi muscolari ed il mal di testa. D'altra parte in diversi lavori in cui sono stati utilizzati altri stimoli non è stata trovata differenza tra i sessi. Si ritiene comunque che quest'ultimo risultato si debba soprattutto allo scarso numero di soggetti testati. La mancanza di un risultato definitivo a livello sperimentale non cambia, comunque, il dato clinico: ci sono molti più pazienti donne sofferenti di dolore cronico che uomini. Roger Fillingim, un ricercatore americano che da molti anni si occupa di ricerca sul dolore, ha dimostrato che nelle donne sane, ma non negli uomini sani, la soglia ad una stimolazione nocicettiva è correlata ad un maggior numero di episodi di dolore durante i mesi precedenti, e solamente il sistema nervoso centrale femminile è in grado di memorizzare informazioni capaci di modificare (amplificare) successivi eventi anche solo di carattere sperimentale<sup>8</sup>.

Infine, è noto che molte donne sofferenti di dolore cronico, come il dolore temporomandibolare, il mal di testa e la fibromialgia, mostrano una maggiore sommazione temporale indotta da stimoli nocicettivi rispetto ai controlli. In pratica, in risposta ad una stimolazione nocicettiva ripetuta, i pazienti con dolore temporomandibolare e fibromialgia percepiscono sensazioni postume di maggiore ampiezza, e riportano dolore di intensità maggiore

rispetto ai controlli<sup>8</sup>.

Nelle correlazioni cercate tra il dolore sperimentale e quello clinico, è stato dimostrato che la maggiore sensibilità al dolore sperimentale e la maggior frequenza di dolore cronico sono in relazione tra di loro. Infatti, pazienti con fibromialgia, mal di testa, dolore temporo-mandibolare e sindrome del colon irritabile mostrano una maggiore sensibilità al dolore indotto in laboratorio rispetto a soggetti senza dolore.

## ■ Differenze anatomo-fisiologiche

La maggior parte degli organi e apparati in cui si sono cercate differenze tra i sessi hanno mostrato diversità morfologiche e funzionali. In particolare, una differenza tra uomini e donne che da sola potrebbe spiegare molte delle patologie tipiche del sesso femminile, è la facilità di accesso fornito dall'utero e vagina a vari agenti patogeni.

Le donne avrebbero una maggiore probabilità di sviluppare condizioni infiammatorie che, attraverso l'attivazione di numerosi circuiti ormonali ed immunitari, potrebbero partecipare alla responsività dolorosa viscerale. Infatti, input provenienti da vagina e utero arrivano ai segmenti T10-L1 e S2-S4 del midollo spinale. È stato dimostrato su animali, che un input continuo o comunque prolungato sui neuroni spinali, induce sensibilizzazione, cioè un aumento della responsività agli stimoli dolorosi (iperalgia)<sup>9</sup>.

Si può ipotizzare quindi una partecipazione di queste strutture tipicamente femminili, all'insorgenza e al mantenimento di stati di dolore cronico. In effetti, è stata più volte descritta una maggiore suscettibilità a certe forme di dolore viscerale in soggetti sofferenti di altra patologia dolorosa. Ad esempio, donne dismenorriche con problemi anche di calcolosi renale, hanno un numero di crisi maggiore rispetto a pazienti non dismenorriche ma con lo stesso problema ai reni.

## ■ Ormoni gonadici

Gli ormoni gonadici influenzano il dolore. In alcune patologie si è notata una correlazione tra il dolore e le fasi del ciclo mestruale.

Studi epidemiologici<sup>10</sup> dimostrano che in donne sane si può avere un aumento della sintomatologia durante la fase premenstruale (luteinica). Anche in pazienti con la sindrome del colon irritabile o altri disturbi gastrointestinali, cefalea o fibromialgia, si è notato un aumento del dolore durante la fase luteinica del ciclo. In effetti la fase premenstruale corrisponde ad un maggior uso di analgesici.

Gli studi effettuati per individuare le strutture e/o i circuiti sensibili agli ormoni gonadici, in grado di modificare i processi nocicettivi, non hanno ancora dato risposte soddisfacenti. Possiamo però sottolineare che l'effetto degli ormoni gonadici nell'indurre differenze di risposte a stimoli dolorosi nei due sessi possono originare sia da un'azione diretta degli ormoni sulle strutture nervose coinvolte a vari livelli nei circuiti del dolore, che da

un'azione indiretta attraverso la modulazione di altre strutture che in qualche modo sono coinvolte nell'insorgenza di una sintomatologia dolorosa. Per esempio, la somministrazione di estrogeni può cambiare il rilascio di acetilcolina nell'ippocampo e quindi i processi di memorizzazione del dolore, ma gli estrogeni possono anche prevenire il riassorbimento osseo e quindi possono ridurre l'incidenza di fratture ed il dolore che ne deriva<sup>6</sup>.

Il coinvolgimento degli steroidi gonadici nelle risposte ormonali, neuronali e comportamentali a stimoli dolorosi è stata oggetto di numerose ricerche condotte dal nostro laboratorio. In una prima serie di esperimenti effettuati su ratti maschi e femmine sottoposti al test della formalina, si erano osservate maggiori risposte al dolore nelle femmine rispetto ai maschi<sup>11</sup>. Si è quindi dimostrato che la deplezione degli androgeni circolanti nei ratti maschi determina un aumento delle risposte al dolore nel test della formalina<sup>12</sup> mentre l'iniezione intracerebroventricolare di estradiolo, sempre in ratti maschi, determina un aumento delle risposte di dolore in risposta alla stessa stimolazione nocicettiva<sup>13</sup>, riproducendo in laboratorio la condizione clinica di riferimento. Per quanto riguarda gli effetti sul sistema nervoso centrale si è dimostrato un importante coinvolgimento del sistema limbico nel dolore e l'influenza degli ormoni gonadici su queste strutture. Infatti, è stato dimostrato come una stimolazione dolorosa persistente sia in grado di attivare i neuroni ipotalamici e ippocampali<sup>14</sup>; queste strutture sono molto importanti in quanto sono coinvolte nei meccanismi di attenzione, apprendimento, memoria e sono in grado di modificare anche i livelli di vigilanza e/o lo stato emotivo del soggetto.

Queste funzioni sono naturalmente mediate da neurotrasmettitori, tra cui l'acetilcolina (ACh) svolge un ruolo importantissimo. Nelle femmine i livelli di ACh sono fortemente modulati dalla fase del ciclo estrale, con livelli massimi di ACh durante il proestro, quando cioè si hanno i più alti livelli di estrogeni. Infatti nel ratto i livelli basali di ACh sono doppi nelle femmine rispetto ai maschi e uno stimolo doloroso determina un aumento della liberazione di ACh: nelle femmine tale aumento è rapido e i livelli rimangono alti per un periodo abbastanza lungo; anche nei maschi è presente un incremento ma è ritardato rispetto alle femmine e anche se non raggiunge la stessa percentuale di aumento.

In un altro esperimento in cui si misurava l'attivazione della ChAT (l'enzima di sintesi dell'ACh) si è dimostrato che l'attività di questo enzima diminuiva in seguito alla iniezione di formalina, ma che questo effetto era sesso-dipendente, cioè la diminuzione si aveva solo nei maschi mentre nelle femmine la tendenza era verso un aumento. Appare quindi evidente che mentre nei maschi i processi neuronali coinvolti nell'attenzione vengono depressi dalla stimolazione nocicettiva, nelle femmine gli stessi sistemi vengono attivati, effetto in cui sicuramente gli estrogeni svolgono un ruolo importante. Si può quindi ipotizzare che, una volta esposte ad una stimolazione sensoriale, come quella nocicettiva, il SNC delle femmine sia in grado di trattenere una maggiore

quantità d'informazioni di quella dei maschi.

## ■ Modulazione endogena del dolore

La percezione del dolore è modulata (diminuita) da sistemi endogeni multipli tra cui quello degli oppioidi; è noto che questi possono operare diversamente nelle donne e negli uomini.

Questo sistema è implicato nella risposta allo stress, nella soppressione del dolore e nell'azione di farmaci analgesici oppiati. In modelli animali (e recentemente anche nell'uomo) è stata dimostrata la presenza di differenze sessuali nell'efficacia delle sostanze oppiacee sia in studi comportamentali che neurochimici<sup>15</sup>.

È stata dimostrata<sup>16</sup> la presenza di differenze tra i sessi nello sviluppo, nell'ampiezza e nella direzione del reclutamento del sistema oppioide in risposta ad una stimolazione nocicettiva sostenuta.

In questo studio i maschi dimostravano un maggiore rilascio di oppioidi endogeni e una maggiore attivazione di regioni implicate nella soppressione della qualità sensoriale e affettiva del dolore.

Si concludeva, quindi, che il sistema degli oppioidi era meno attivo nelle donne (in fase follicolare) rispetto agli uomini. Tra i vari parametri che sono stati indicati come regolatori di sistemi del dolore in grado di indurre delle differenze di genere nella risposta al dolore c'è la pressione arteriosa a riposo.

L'aumento della pressione arteriosa attiva i barocettori che a loro volta attivano le reti inibitorie centrali del dolore. Questa capacità di regolazione è presente negli uomini mentre è meno evidente nelle donne e addirittura non è presente nelle donne con dolore temporomandibolare.

## ■ Fattori cognitivo-affettivi

Nello studio delle differenze tra i sessi alcuni gruppi di ricerca si sono focalizzati anche su fattori psicosociali. In particolare, teorie di apprendimento socio cognitivo propongono che i bambini sviluppino un senso di appartenenza maschile o femminile, detto identità di genere, e acquisiscano conoscenza del loro genere appropriato attraverso gli stessi processi che sono coinvolti in tutti gli apprendimenti.

Questo sviluppo include modelli di imitazione, rinforzo e punizione ed, in effetti, si è dimostrato che questo può influenzare anche le risposte al dolore. Per esempio quando i soggetti erano esposti ad un modello di tolleranza al dolore, si aveva un aumento della loro soglia al dolore di tre volte. Cioè modelli di bassa o alta tolleranza al dolore erano efficaci nell'alterare la risposta a stimoli nocicettivi simili<sup>17</sup>. Questo è in accordo con uno studio in cui si dimostra che il numero di soggetti con dolore di una data famiglia è positivamente associato alla frequenza delle lamentele espresse per il dolore tra gli adulti.

Questo è vero soprattutto tra le donne. Un dato molto importante che in qualche modo sottolinea l'importanza delle condizioni socio-ambientali nel dolore, è quello

secondo cui tra le pazienti sofferenti di dolore facciale, quelle che mostravano una storia di abuso sessuale e fisico, accusavano un dolore di grado più severo rispetto alle altre pazienti<sup>18</sup>. Infine, tra le diverse ipotesi avanzate per spiegare le differenze presenti tra i due sessi nella memoria per eventi emotivamente significativi, ricordiamo la "affect-intensity" e la "cognitive-style". La prima ipotizza che le donne conservino una memoria degli eventi maggiore perché vivono gli avvenimenti più intensamente degli uomini, questo naturalmente porterebbe a depositare gli eventi nella memoria più efficacemente degli uomini.

L'altra ipotesi, la "cognitive-style", considera che le donne differiscono dagli uomini nel modo in cui rielaborerebbero la loro esperienza affettiva e nel modo in cui genererebbero le risposte, cioè si ipotizza l'attivazione di sistemi neuronali diversi per esperienze emozionali di comparabile intensità.

I dati fino ad ora disponibili sui diversi modelli di attenzione sono più in linea con l'ipotesi "cognitive-style"<sup>19</sup>.

## ■ Donne, uomini e farmaci

Fino a pochi anni fa le donne venivano escluse dalle ricerche cliniche; le ragioni di volta in volta presentate sono state numerose, tra queste un certo credo generale secondo cui donne e uomini non differivano significativamente in risposta al trattamento nella maggior parte delle situazioni.

Inoltre, un altro motivo di esclusione è stata la possibilità che le varie sostanze potessero interferire con il sistema riproduttivo femminile<sup>9</sup>. Infine, molto spesso si è evitato di inserire le donne perché questo avrebbe introdotto numerose variabili e quindi avrebbe diminuito l'omogeneità della popolazione studiata.

Per questi ed altri motivi, la conoscenza sulla risposta terapeutica ai farmaci tra uomo e donna è scarsa.

Nelle linee guida messe a punto non molti anni fa e ad oggi accettate dalla comunità scientifica, non solamente si auspica un coinvolgimento dei soggetti di sesso femminile, ma si invita a condurre studi mirati sulle donne al fine di:

- studiare gli effetti del ciclo mestruale e dello stato di menopausa sulla farmacocinetica dei farmaci
- studiare gli effetti degli estrogeni e dei contraccettivi orali sulla farmacocinetica e dinamica, sull'efficacia e sulla tollerabilità dei farmaci.

Oltre a questi fattori che possono influenzare la risposta ai diversi farmaci, esistono differenze morfologiche e funzionali tra i due sessi che devono essere tenute presenti. Prima di tutto la composizione corporea: la percentuale di grasso corporeo è maggiore ed il contenuto di acqua è minore nelle donne; è importante tenere presente che la percentuale di grasso aumenta in entrambi i sessi con l'età. Queste differenze fanno sì che per farmaci lipofili, come oppioidi e benzodiazepine, il volume di distribuzione per Kg peso corporeo generalmente è maggiore nelle femmine che nei maschi.

Al contrario, il volume di distribuzione per farmaci solubili nell'acqua, come i miorilassanti, saranno più bassi nelle femmine che nei maschi. Per le poche sostanze di cui si è valutato l'influenza del genere sulla loro efficacia, le differenze tra i due sessi sono apparse subito importanti. Per esempio, differenze di risposta alla terapia analgesica sono state documentate per due classi di agenti analgesici molto importanti: gli antinfiammatori non steroidei e gli oppioidi.

I farmaci antinfiammatori non steroidei sono ampiamente usati per trattare problemi di dolore acuto e cronico. Per esempio lo studio dell'effetto dell'ibuprofene, un importante antiinfiammatorio non steroideo ampiamente usato per la sua capacità di ridurre il dolore, anche sperimentale, ha dimostrato che l'effetto analgesico era presente in soggetti sani maschi ma non in femmine. La concentrazione plasmatica era simile nei due sessi e quindi la differenza di genere non poteva essere attribuita ad un'adeguata dose di ibuprofene e neanche ai livelli iniziali di dolore, dal momento che l'analgesia era misurata proprio come variazione dalla baseline. Questo risultato non è inaspettato dal momento che era già stata notata una forte variabilità individuale nella risposta agli antinfiammatori non steroidei, però il genere non era ancora stato studiato.

Questo è da tenere presente dal momento che molte condizioni dolorose, per cui i farmaci non antiinfiammatori steroidei sono usati, si riscontrano prevalentemente nelle donne. In soggetti sani gli effetti analgesici della morfina mostravano: maggiore efficacia nella donna, un inizio più lento e termine degli effetti più lenti, soglia e tolleranza al dolore confrontabili tra i due sessi, nessuna differenza nella concentrazione plasmatica di morfina o dei suoi metaboliti<sup>15</sup>.

In una serie di studi effettuati su dolore postoperatorio in pazienti con il sistema di somministrazione controllato direttamente dal paziente (PCA), si è visto che i maschi consumavano circa 2,4 volte più oppioidi rispetto alle femmine<sup>20, 21, 22</sup>.

In effetti, è stato dimostrato che i maschi necessitano di almeno il 60% in più di morfina delle donne per ottenere lo stesso sollievo dal dolore.

Questo significa che le donne sono più sensibili degli uomini alla morfina. In letteratura sono presenti anche articoli in cui questa differenza non è presente<sup>23</sup>.

Questi risultati implicano l'esistenza di complesse differenze di genere nei circuiti coinvolti nella modulazione del dolore. Infine, dal momento che le donne hanno una gettata cardiaca minore, questo porterà di conseguenza ad avere una clearance epatica minore. In effetti, il metabolismo degli oppiacei a livello epatico è diverso nell'uomo e nella donna, e queste differenze dipendono dalla presenza in circolo di ormoni sessuali.

Dal momento che i metaboliti della morfina sono attivi, la risposta terapeutica diversa tra uomo e donna può essere ricercata anche in questo processo.

Queste informazioni sono importanti perché le differenze tra i sessi, per quanto riguarda farmacocinetica e farmacodinamica, possono modificare l'efficacia dei farmaci e indurre effetti collaterali non previsti.

## Bibliografia

1. Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, Blaustein JD, Eckel LA, Hampson E, Herman JP, Marts S, Sadee W, Steiner M, Taylor J, Young E. Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology*. 2005;146:1650-73.
2. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol*. 2014; 171:580-94.
3. Teutsch C. Patient-doctor communication. *Med Clin North Am*. 2003; 87:1115-45.
4. Berkley KJ. Balancing nociception in cycling females. *Pain*. 2009;146 :9-10.
5. Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, Strasburg K, Kaplan L, Wallace MR, Romberg RR, Bijl H, Sarton EY, Fillingim RB, Dahan A. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet*. 2005; 42:583-7.
6. Aloisi AM. Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. *Clin J Pain*. 2003; 19:168-74.
7. Gazerani P, Andersen OK, Arendt-Nielsen LA. Human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. *Pain*. 2005; 118:155-63.
8. Fillingim RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain*. 2000;4:24-30.
9. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci*. 1997;20:371-80; discussion 435-513.
10. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*. 1999;81:225-35.
11. Aloisi AM, Albonetti ME, Carli G. Formalin-induced changes in adrenocorticotrophic hormone and corticosterone plasma levels and hippocampal choline acetyltransferase activity in male and female rats. *Neuroscience*. 1996;74:1019-24.
12. Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Massafra C, Aloisi AM. The behavioral and neuronal effects induced by repetitive nociceptive stimulation are affected by gonadal hormones in male rats. *Pain*. 2003; 104:35-47.
13. Ceccarelli I, Fiorenzani P, Grasso G, Lariviere WR, Massafra C, Massai L, Muscettola M, Aloisi AM. Estrogen and mu-opioid receptor antagonists counteract the 17 beta-estradiol-induced licking increase and interferon-gamma reduction occurring during the formalin test in male rats. *Pain*. 2004;111(1-2):181-90.
14. Aloisi AM. Sex differences in pain-induced effects on the septo-hippocampal system. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997;25:397-406.
15. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain*. 2004; 8:397-411.
16. Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ. Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry*. 1999;156:842-8.
17. Keogh E, Hamid R, Hamid S, Ellery D. Investigating the effect of anxiety sensitivity, gender and negative interpretative bias on the perception of chest pain. *Pain*. 2004; 111:209-17.
18. Campbell LC, Riley JL 3rd, Kashikar-Zuck S, Gremillion H, Robinson ME. Somatic, affective, and pain characteristics of chronic TMD patients with sexual versus physical abuse histories. *J Orofac Pain*. 2000;14:112-9.
19. Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD. Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99:10789-94.
20. Pley H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47:241-59.
21. Cicero TJ, Aylward SC, Meyer ER. Gender differences in the intravenous self-administration of mu opiate agonists. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 74:541-9.
22. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 2005;103 :156-60.
23. Fillingim RB, Ness TJ, Glover TL, Campbell CM, Hastie BA, Price DD, Staud R. Morphine responses and experimental pain: sex differences in side effects and cardiovascular responses but not analgesia. *J Pain*. 2005; 6:116-24.

## Il rischio cardiovascolare nella donna

ROSANNA ABBATE, LORENZA ROSSI, ILARIA ROMAGNUOLO,  
CINZIA FATINI

SOD Malattie Aterotrombotiche, AOU-Careggi, Firenze  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze

Per corrispondenza: lorenza-rossi85@libero.it

### Abstract

Le malattie, la loro prevenzione e la terapia sono state studiate prevalentemente su casistiche del solo sesso maschile, sottovalutando le peculiarità biologico-ormonali e anatomiche proprie delle donne. La necessità di sviluppare nella pratica clinica la medicina personalizzata non può prescindere da un approccio di medicina di genere. Evidenze da studi clinici internazionali dimostrano che nella donna una storia di eventi ostetrici negativi placentati rappresenta una condizione predittiva di rischio di eventi cardiovascolari futuri e deve pertanto essere considerata nella valutazione del profilo di rischio globale della donna.

**Parole chiave:** Malattia cardiovascolare donna - eventi ostetrici avversi - prevenzione - rischio genere-specifico

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di malattia e di morte nel genere femminile, colpiscono le donne con una frequenza doppia rispetto alla patologia tumorale e sono causa più frequente di morte nelle donne rispetto agli uomini. Questo è dovuto al fatto che il profilo delle malattie cardiovascolari nella donna è sensibilmente diverso da quello dell'uomo per una serie di motivi, primo tra tutti il ruolo degli ormoni sessuali. In particolare i cambiamenti ormonali durante la menopausa, che portano le malattie cardiovascolari a manifestarsi nelle donne 7-10 anni più tardi rispetto agli uomini. Esistono inoltre importanti differenze nella distribuzione dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare con una più elevata prevalenza di diabete, ipertensione e depressione nel genere femminile.

La Regione Toscana, prima in Italia, ha istituito all'interno del Consiglio Sanitario Regionale la "Commissione permanente per le problematiche della Medicina di Genere". Tra i compiti della Commissione quello di ricercare percorsi ottimali per sensibilizzare e formare gli operatori sanitari e sviluppare indagini e ricerche per evidenziare differenze nei fattori di rischio, nella prevenzione e nella cura della malattia tra la popolazione femminile. La Commissione in collaborazione con l'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) ha redatto un documento sulla "Salute di Genere in Toscana" (novembre 2013), che analizza, sotto l'ottica della differenza di genere, i vari aspetti relativi alla salute tra cui anche le malattie cardiovascolari. La realtà epidemiologica nella nostra regione ha consentito di mettere in evidenza come gli uomini presentino un'incidenza più elevata di

infarto miocardico acuto, con un più alto tasso di reospedalizzazione ed una prevalenza maggiore di procedure di riperfusione coronarica (PCI), (AMI-Florence 2)<sup>1</sup>. Le diverse caratteristiche cliniche delle donne all'arrivo in ospedale e l'età più avanzata si associano a minor ricorso alla PCI primaria nello STEMI<sup>2</sup>.

Lo studio AMI FLORENCE 2 evidenzia inoltre che, nella fase acuta della sindrome coronarica acuta, la terapia antitrombotica sia antiaggregante che anticoagulante risulta condotta in maniera diversa in rapporto al genere per un impiego minore sia di eparina a basso peso molecolare che di doppia antiaggregazione con clopidogrel nelle donne.

Inoltre in Toscana è stata osservata una più alta prevalenza di scompenso cardiaco nell'uomo con un rapporto M/F di 1.14 e con una percentuale di pazienti trattati, in accordo alle indicazioni delle linee guida, più alta negli uomini rispetto alle donne. Anche la prevalenza di ictus cerebrale è risultata più elevata nell'uomo con un rapporto M/F di 1.18, e l'uso della terapia antiaggregante in prevenzione secondaria è risultata più elevata negli uomini (39.8%) che nelle donne (35.8%). Infine in Toscana, il 48,1% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa in trattamento con farmaci antiipertensivi, è rappresentato da uomini e il 51,9% da donne; esaminando poi i tassi specifici per età, si evidenzia che la prevalenza della malattia è più elevata negli uomini, con differenze statisticamente significative nelle varie fasce di età.

Nella costruzione del profilo di rischio è utile che in una nuova visione di medicina di genere si declinino fattori di rischio genere-specifici insieme ai fattori di rischio più forti o più prevalenti nelle donne. In questi ultimi anni sono state inserite nuove variabili legate alla vita riproduttiva della donna e alla storia di pregresse gravidanze patologiche quali il diabete gestazionale, l'ipertensione in gravidanza, la preeclampsia e la menopausa precoce, determinanti ancora assai poco utilizzati nella pratica clinica e la cui diffusione è oggi sostenuta da uno specifico progetto della Regione Toscana. A conferma di ciò nel recente update delle linee guida dell'American Heart Association (AHA) è stato inserito, proprio per la donna, un nuovo fattore di rischio rappresentato dalla sua storia ostetrica<sup>3</sup>.

Evidenze cliniche da ampi studi epidemiologici hanno dimostrato infatti una correlazione tra eventi ostetrici negativi placentati (preeclampsia e/o disordini ipertensivi in gravidanza, perdite fetali e diabete gestazionale) ed aumentato rischio cardiovascolare<sup>4-10</sup>.

La letteratura offre in questi ultimi anni numerosi stimoli di approfondimento per indagare una potenziale associazione tra condizioni patologiche "predittive" correlate alla gravidanza e rischio di eventi vascolari futuri. I disordini ipertensivi (ipertensione cronica, ipertensione gestazionale, pre-eclampsia spesso associata a ritardo di crescita fetale) complicano circa il 10% delle gravidanze negli Stati Uniti<sup>11</sup>; la storia ostetrica di disordine

ipertensivo si associa ad un elevato rischio di mortalità materna e fetale<sup>12</sup>. L'incremento dell'incidenza di questi disordini risulta strettamente correlato al progressivo aumentare dell'età materna ed a condizioni legate allo stile di vita, quali l'abitudine al fumo e il sovrappeso corporeo. Nell'ambito dei fattori di rischio un ruolo rilevante è svolto sia dalla familiarità per patologia vascolare e gravidica, che dalla presenza di comorbidità, quali ipertensione e diabete mellito conclamato.

Una storia ostetrica di pre-eclampsia condiziona non solo il rischio di recidiva di complicanze ipertensive in gravidanza<sup>7</sup>, ma aumenta di 3-4 volte quello di sviluppare ipertensione cronica, e di 2 volte il rischio di patologia vascolare arteriosa (ischemia cardiaca e ictus) e tromboembolica venosa<sup>7</sup>. I dati dello studio ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), ampio studio prospettico condotto su oltre 13,000 donne in gravidanza, hanno dimostrato che la pre-eclampsia rappresentava il migliore predittore di eventi cardiovascolari futuri essendo associata al più ampio range di fattori di rischio cardiovascolari<sup>10</sup>.

È stato infatti dimostrato che fattori di rischio cardiovascolare, quali dislipidemia ed ipertensione arteriosa, sono già presenti precedentemente alla gravidanza in donne che successivamente svilupperanno pre-eclampsia, suggerendo che questo disordine possa essere la manifestazione clinica di un processo patogenetico complesso, strettamente correlato alla disfunzione endoteliale<sup>13,14</sup>, già in atto prima della gravidanza<sup>5</sup>.

Sulla base delle evidenze degli studi clinici, le linee guida (RCOG 2006, SOGC 2008, NICE 2010, WHO 2011) sottolineano il ruolo di questa patologia gravidica nel modulare il rischio cardiovascolare a breve termine e le linee guida NICE, in particolare, suggeriscono l'opportunità di un adeguato monitoraggio pressorio dopo la gravidanza<sup>15</sup>.

Anche una storia ostetrica positiva per perdite fetali rappresenta un fattore prognostico negativo di eventi cardiovascolari a lungo termine ed in particolare di infarto miocardico. I dati relativi ad uno studio condotto su 129.290 donne con aborti spontanei hanno messo in evidenza l'associazione tra il numero degli aborti e la patologia ischemica cardiaca<sup>8</sup>; inoltre recentemente un ampio studio (EPIC-Heidelberg) condotto su 11.518 donne con storia di aborti spontanei ripetuti e morti fetali<sup>9</sup> ha confermato la forte associazione tra poliabortività ( $\geq 3$  eventi) e morte fetale e infarto miocardico, ma non ictus (follow-up 10.8 anni), identificando in questi eventi ostetrici forti predittori sesso-specifici di evento vascolare.

Tra le complicanze in gravidanza, il diabete gestazionale è in rapido aumento ed è dimostrato condizionare il rischio di eventi cardiovascolari futuri<sup>16</sup>. Recentemente i risultati dello studio ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), hanno dimostrato che la presenza di diabete si associava ad un aumentato rischio cardiovascolare calcolato a 10 anni suggerendo che la gravidanza può rappresentare una opportunità importante per identificare donne ad aumentato rischio cardiovascolare in età più avanzata<sup>10</sup>.

Le complicanze gravidiche in virtù dello stress metabolico e cardiovascolare che inducono, offrono un'opportunità unica per stimare il rischio vascolare a lungo termine di una donna e possono infatti essere a tutti gli effetti considerate come un "failed test stress" ai cambiamenti metabolici che si verificano durante la gravidanza, rivelando così una disfunzione endoteliale precoce o preesistente ed una patologia metabolica o vascolare sottostante<sup>17</sup>.

Risulta pertanto fondamentale in queste donne l'inquadramento e il monitoraggio del rischio vascolare globale a lungo termine da parte del medico di medicina generale, dell'internista o del cardiologo e le recenti linee guida raccomandano una dettagliata raccolta anamnestica in relazione alla presenza di complicanze gravidiche quali diabete gestazionale, preeclampsia, parto pretermine e ritardo di crescita<sup>18</sup>. Nell'ambito dell'inquadramento del profilo di rischio cardiovascolare nella donna, le linee guida dell'American Heart Association (AHA) hanno costruito un algoritmo che permette di stratificare i soggetti in 3 categorie: alto rischio, medio rischio e "salute cardiovascolare ideale"; definendo quest'ultima come assenza di malattia cardiovascolare clinicamente manifesta e contemporanea presenza di livelli ottimali di colesterolo totale ( $< 200$  mg/dL), di pressione arteriosa (120-80 mmHg), di glicemia ( $< 100$  mg/dL) ed aderenza ad un corretto stile di vita (attività fisica, astensione dal fumo, controllo del peso corporeo e corrette abitudini dietetiche).

Inoltre recentemente sono stati identificati nuovi biomarkers di rischio cardiovascolare (proteina C reattiva ultrasensibile, Lp(a)) e nuove tecniche di imaging (valutazione del calcium-score coronarico) che potrebbero svolgere un ruolo importante nell'inquadramento e nella valutazione del rischio cardiovascolare per la messa a punto di appropriati interventi preventivi nella donna a rischio più elevato.

Nella storia della donna i cambiamenti ormonali che si osservano nella fase di transizione verso la menopausa determinano progressive modificazioni metaboliche e vascolari; la donna in premenopausa è protetta nei confronti della malattia cardiovascolare dalla presenza degli estrogeni, ma l'incidenza della malattia cardiovascolare aumenta in modo significativo dopo la menopausa. Studi recenti hanno dimostrato come anche la menopausa precoce ( $< 40$  anni o tra 40 e 45) sia spontanea che chirurgica determini un aumento del rischio di stroke<sup>19</sup>, di eventi cardiovascolari e di morte prematura<sup>20</sup>. Tra le nuove variabili identificate come fattore di rischio per patologia cardiovascolare futura anche l'emicrania rappresenta un altro rilevante fattore di rischio con prevalenza più elevata nelle donne e caratterizzato da un incremento del rischio assoluto di stroke. Dati da recenti meta analisi hanno evidenziato come l'emicrania con aura risultasse associata ad un aumento di circa due volte del rischio di stroke ischemico; in particolare, nelle donne in cui si associava il concomitante utilizzo di terapia estroprogestinica e l'abitudine al fumo tale rischio era 7 - 9 volte più elevato<sup>21</sup>. I dati dallo studio Women's Health Study<sup>22</sup> confermano come l'emicrania con aura

risulti associata ad un lieve incremento del rischio di stroke ischemico ed emorragico, in particolare in donne con età inferiore ai 55 anni che tuttavia mostravano una migliore prognosi post evento<sup>23</sup>. Le linee guida dell'AHA e dell'American Stroke Association del 2014 sono state rivolte alla valutazione e alla prevenzione del rischio di stroke nelle donne. L'ipertensione rappresenta il più comune fattore di rischio modificabile per stroke sia per l'uomo che per la donna; tra i due generi vi sono però numerose differenze nella prevalenza, nella risposta al trattamento e nella fisiopatologia dell'ipertensione. Molti studi hanno osservato che tra i pazienti con stroke la prevalenza dell'ipertensione è maggiore nelle donne rispetto agli uomini; in particolare lo studio INTERSTROKE ha mostrato come per valori pressori di 160/90mmHg il rischio di evento sia superiore nelle donne rispetto agli uomini<sup>24</sup>. Le donne presentano valori pressori inferiori agli uomini per gran parte della loro vita, in particolare, nella popolazione adulta sotto i 45 anni la prevalenza dell'ipertensione arteriosa è minore nelle donne, mentre raggiunge livelli più elevati nelle donne in postmenopausa confrontate con uomini di età superiore ai 55 anni, questo suggerisce il ruolo fondamentale degli ormoni sessuali nella regolazione della pressione arteriosa; una valutazione ormono-indipendente nella regolazione della pressione arteriosa può pertanto risultare più rilevante in donne in età postmenopausale, e potrebbe fornire importanti informazioni per l'utilizzo di diverse strategie terapeutiche antiipertensive. Per troppo tempo le malattie, la loro prevenzione e terapia sono state studiate prevalentemente su casistiche del solo sesso maschile, sottovalutando le peculiarità biologico-ormonali e anatomiche proprie delle donne. La necessità di sviluppare nella pratica clinica la medicina personalizzata non può prescindere da un approccio di medicina di genere, che è chiamata a limitare disuguaglianze di studio, attenzione e trattamento che fino ad oggi sono state a carico delle donne.

Ormai sappiamo che la storia di eventi ostetrici negativi placentati rappresenta una condizione predittiva di rischio di eventi cardiovascolari a lungo termine, e dovrebbe essere considerata nella valutazione del profilo di rischio globale della donna. Portare pertanto all'attenzione del clinico la storia ostetrica della donna rappresenta un innovativo e valido strumento di definizione diagnostica e prognostica di patologia vascolare.

## Bibliografia

- Balzi D, Barchielli A. (2010). AMI-FLORENCE 2: come è cambiata la storia naturale e il trattamento dello STEMI nell'area Fiorentina. Comunicazione al Convegno Florence Heart 2010
- Balzi D, Di Bari M, Barchielli A et al (2012a). Should we improve the management of NSTEMI? Results from the population-based "acute myocardial infarction in Florence 2" (AMI-Florence 2) registry. Intern Emerg Med; published online 10 July 2012. DOI 10.1007/s11739-012-0817-6
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Piña IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armi J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobo N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK; American Heart Association. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 22;57(12):1404-23.
- Piña IL. Cardiovascular disease in women: challenge of the middle years. *Cardiol Rev.* 2011 Mar-Apr;19(2):71-5.
- Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol.* 2009 Nov;114(5):961-70.
- Smith GN, Walker MC, Liu A, Wen SW, Swansburg M, Ramshaw H, White RR, Roddy M, Hladunewich M; Pre-Eclampsia New Emerging Team (PENET). A history of preeclampsia identifies women who have underlying cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jan;200(1):58.e1-8.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 Nov 10;335(7627):974.
- Smith GC, Pell JP, Walsh D. Spontaneous loss of early pregnancy and risk of ischaemic heart disease in later life: retrospective cohort study. *BMJ.* 2003 Feb 22;326(7386):423-4.
- Kharazmi E, Dossus L, Rohrmann S, Kaaks R. Pregnancy loss and risk of cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study (EPIC-Heidelberg). *Heart.* 2011 Jan;97(1):49-54.
- Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Cherry L, Butler E, Sattar N, Lawlor DA. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation.* 2012 Mar 20;125(11):1367-80.
- Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009 Jun;113(6):1299-306.
- Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):391-403
- Craici IM, Wagner SJ, Hayman SR, Garovic VD. Pre-eclamptic pregnancies: an opportunity to identify women at risk for future cardiovascular disease. *Womens Health (Lond Engl).* 2008 Mar;4(2):133-5
- Evans CS, Gooch L, Flotta D, Lykins D, Powers RW, Landsittel D, Roberts JM, Shroff SG. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia. *Hypertension.* 2011 Jul;58(1):57-62.
- Yinon Y, Kingdom JC, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, Cherney DZ, Hladunewich MA. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. *Circulation.* 2010 Nov 2;122(18):1846-53.
- Redman CW. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart.* 2011 Dec;97(23):1967-9.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009 May 23;373(9677):1773-9.
- Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA.* 2005;294:2751-7.
- Banerjee M, Cruickshank JK. Pregnancy as the prodrome to vascular dysfunction and cardiovascular risk. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:596-603.
- Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, Murabito JM, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke.* 2009;40:1044-1049.
- Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* 2010 Feb;65(2):161-6.
- Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123:612-624.
- Kurth T, Diener HC. Migraine and stroke: perspectives for stroke physicians. *Stroke.* 2012;43:3421-3426.
- Kurth T, Kase CS, Schurks M, Tzourio C, Buring JE. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2010;341:c3659.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376:112-123.

# Progetto di avvio di monitoraggio delle differenze di genere in riabilitazione

LUCIA LENZI, LARA STORRI, PAOLO FALSETTI

U.O.C. Recupero e Rieducazione Funzionale ASL8  
Ospedale S. Donato Arezzo

Per corrispondenza: l.lenzi@usl8.toscana.it

## Riassunto:

La rete di assistenza riabilitativa della ASL 8 avvia un progetto di monitoraggio delle differenze di genere nell'ambito di alcuni settori ritenuti critici. Tale monitoraggio avverrà nell'arco dell'anno 2014 tramite la rilevazione dei dati dalla cartella clinica ospedaliera e dalla scheda ambulatoriale.

I temi di interesse saranno orientati, oltre alla sensibilizzazione dei medici e degli operatori, al monitoraggio del recupero funzionale, della sensibilità/reazioni avverse al farmaco, e della sensibilità/risposta farmacologica al dolore.

**Parole chiave:** Differenze di genere, riabilitazione, farmaci, reazioni avverse, dolore, recupero funzionale.

## ■ Introduzione

La medicina di genere non è una nuova specialità medica ma una dimensione che attraversa tutte le specialità e vuole studiare l'influenza del sesso e del genere sulla fisiologia, fisiopatologia e patologia umana.

Nasce dall'osservazione che molti studi hanno descritto le malattie concentrandosi prevalentemente o, talora, esclusivamente, su casistiche di un solo sesso<sup>1-2</sup>. Questa discrepanza assai grave è tuttavia a scapito delle donne poichè in tutti i campi della medicina le informazioni sono state acquisite prevalentemente nell'uomo, come se questi fosse il normale della specie umana<sup>3</sup>.

La medicina di genere non vuole dunque affrontare lo studio delle patologie che colpiscono prevalente gli uomini o le donne, ma quello delle patologie che colpiscono entrambi i generi, che hanno storia clinica diversa<sup>4-5</sup> e che richiedono una risposta medica e organizzativa diversa<sup>6-9</sup>.

Molto limitati sono a tutt'oggi gli studi sulle differenze della risposta di genere in ambito riabilitativo<sup>4,10</sup>, essendo ancora iniziale anche quello della farmacologia e di altri settori della clinica medica.

I programmi sono riabilitativi, che hanno avuto una standardizzazione a partire dagli anni '60- '70, anche in questo caso raramente stati separati per genere<sup>2,10</sup>.

Non risulta ancora evidente quanto le donne siano state incluse negli studi sulla riabilitazione per cui le pubbli-

cazioni di trial clinici "gender-oriented" sono piuttosto recenti e limitate a pochi studi con contrastanti risultati<sup>10-13</sup>.

Dagli studi osservazionali effettuati all'interno delle nostre strutture su complicazioni muscolo-scheletriche, le calcificazioni eterotopiche, il nostro gruppo, negli anni, ha rilevato differenze di genere tendenzialmente significative<sup>14,15</sup>.

I dati epidemiologici documentano che molte patologie responsabili di dolori cronici tendono ad avere incidenza maggiore nella popolazione femminile<sup>4,7</sup>. Si tratta di un sintomo che colpisce trasversalmente tutte le fasi della vita, anche se l'esperienza del dolore aumenta con l'età (oltre i 65 anni 23.7% degli uomini contro il 40.1% delle donne).

## ■ Progetto di monitoraggio

In questo settore il nostro gruppo ha rilevato una considerevole differenza di accessi al CUP per le prenotazioni del percorso 2 di Medicina Fisica, del sesso femminile rispetto a quello maschile (su circa 120.000 abitanti nella zona di Arezzo città e zone limitrofe, i dati del CUP aziendale relativi al primo trimestre 2013, dimostrano che dai pacchetti erogati da presidi pubblici e privati accreditati risulta una prevalenza di accesso del sesso femminile rispetto quello maschile (3149 donne contro 2128 uomini, con prevalenza per patologie muscolo-scheletriche in particolare degli arti superiori).

La UO di Recupero e Rieducazione Funzionale (RRF), ha individuato la seguente metodologia di monitoraggio per la rilevazione delle differenze di genere in riabilitazione.

Innanzitutto è indispensabile che il personale della unità operativa abbia chiaro con informazioni semplici e fondamentali, che cos'è la differenza di genere e venga sensibilizzato alla diversa osservazione e attenzione nei due generi. Lo strumento informativo adottato è quello dell'Audit tra operatori, già inserito nel programma di formazione 2014, in modo da far conoscere in maniera diffusa la tematica inerente le differenze di genere.

I temi di interesse individuati da tenere sotto monitoraggio sono i seguenti:

1-diversa sensibilità ai farmaci.

Il monitoraggio avverrà grazie all'adozione della scheda unica di terapia (STU) nella quale i medici che la compilano, dovranno sempre effettuare delle valutazioni sul farmaco in prescrizione analizzando la relativa scheda tecnica e le note AIFA pertinenti, ove segnalate e accertate differenze.

Anche la segnalazione di reazioni avverse ai farmaci, dovranno essere diversificate per genere in modo da generare una casistica selezionata.

2-diversa risposta al dolore dopo trattamento farmacologico.

In questo caso l'utilizzo della scala VRS (Visual Rating Scale) e la registrazione del sollievo al trattamento antidolorifico, verranno registrate in maniera diversificata a seconda del sesso .

3-differenza nel recupero funzionale: la Unità operativa ha adottato, ormai da anni, il grafico del recupero funzionale (Fi. 2), nel quale vengono inserite le scale di valutazione sensibili e gli indici prognostici di recupero come il TCT (Test di Controllo del Tronco). Tale grafico consente di avere una visione immediata dell'andamento del recupero funzionale, diviso per sesso.

I dati sono facilmente estraibili dalla documentazione sanitaria: cartella clinica di ricovero in riabilitazione intensiva ospedaliera, scheda ambulatoriale.

## ■ Conclusioni

La U.O.C. RRF ha istituito un sistema di monitoraggio sulle differenze di genere in Riabilitazione inerenti il recupero funzionale, la sensibilità/reazioni avverse al farmaco, e la sensibilità/risposta farmacologica al dolore.

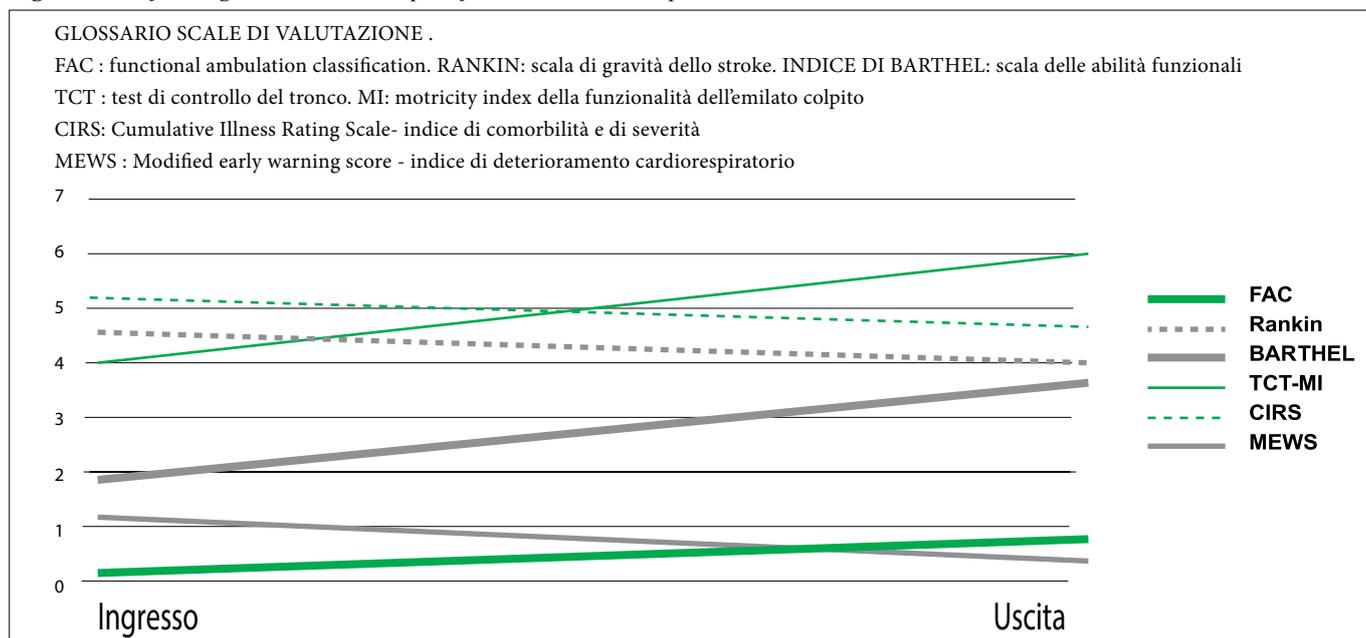
## Bibliografia

1. Nagai K, Ikutomo H, Yamada M, et al. Fear of falling during activities of daily living after total hip arthroplasty in Japanese women: a cross-sectional study. *Physiotherapy*. 2014 Jan 16. pii: S0031-

9406(14)00005-4. doi: 10.1016/j.physio.2013.10.006.

2. Giemza C, Matczak-Giemza M, Ostrowska B, et al. M.Effect of cryotherapy on the lumbar spine in elderly men with back pain. *Aging Male*. 2013 Dec 5.
3. Marino M, Masella R, Bulzomi P et al. Nutrition and human health from a sex-gender perspective. *Mol Aspects Med*. 2011 Feb;32(1):1-70.
4. Mohr B, Gräf T, Forster M, et al. Influence of depressive symptoms and gender in chronic low back pain rehabilitation outcome: a pilot study. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2008 Oct;47(5):284-98.
5. Klempfner R, Koifman E, Goldenberg I, et al. The Israel Nationwide Heart Failure Survey: Sex Differences in Early and Late Mortality for Hospitalized Heart Failure Patients. *J Card Fail*. 2013 Dec 25. pii: S1071-9164(13)01310-9.
6. Mizrahi EH, Arad M, Fleissig Y, et al. Gender differences in functional outcome of elderly hip fracture patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2013 Nov 26. doi: 10.1111/ggi.12178.
7. Oyeftaten I, Lie SA, Ihlebæk CM, et al. Prognostic Factors for Return to Work, Sickness Benefits, and Transitions Between These States: A 4-year Follow-up After Work-Related Rehabilitation. *J Occup Rehabil*. 2013 Aug 9.
8. Strupeit S, Wolf-Ostermann K, Buss A, et al. Mobility and Quality of Life after Discharge from a Clinical Geriatric Setting Focused on Gender and Age. *Rehabil Nurs*. 2013 Aug 6. doi: 10.1002/rnj.117.
9. Seematter-Bagnoud L, Lécureux E, Rochat S, et al. Predictors of functional recovery in patients admitted to geriatric postacute rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Dec;94(12):2373-80.
10. Mittag O, Grande G. Patient orientation in rehabilitation--the gender perspective. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2008 Apr;47(2):98-108.
11. Hazelton G, Williams JW, Wakefield J, et al. Psychosocial benefits of cardiac rehabilitation among women compared with men. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014 Jan-Feb;34(1):21-8.
12. Robles PG, Brooks D, Goldstein R, et al. Gender-Associated Differences in Pulmonary Rehabilitation Outcomes in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014 Mar-Apr;34(2):87-97.
13. Equebal A, Anwer S, Kumar R. The prevalence and impact of age and gender on rehabilitation outcomes in spinal cord injury in India: a retrospective pilot study. *Spinal Cord*. 2013 May;51(5):409-12.
14. Falsetti P, Acciai C, Lenzi L et al. Bedside ultrasonography of musculoskeletal complications in brain injured patients. *J Ultrasound*. 2010 Sep;13(3):134-41.
15. Falsetti P, Acciai C, Lenzi L et al. Bedside ultrasound in early diagnosis of neurogenic heterotopic ossification in patients with acquired brain injury. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Jan;113(1):22-7.

**Figura 1:** Grafico degli outcome di recupero funzionale, adottato per la cartella clinica.



## Medicina di genere. I tumori della tiroide

**ROSSELLA NASSI**

Endocrinologia Arezzo

Per corrispondenza: rossellanassi@gmail.com

### Riassunto:

La patologia tiroidea nel suo complesso mostra chiara prevalenza nella popolazione femminile. Questo vale anche per i tumori della tiroide, patologia che oggi riveste particolare interesse per l'aumento di incidenza osservato in tutto il mondo negli ultimi decenni, elemento che deve spingere a riflessione sulle possibili cause e fattori di rischio e sulle ricadute gestionali e economiche di tale incremento.

**Parole chiave:** tumori tiroidei

Tutta la patologia endocrina e in particolare quella tiroidea mostra un prevalenza maggiore nella donna. Anche i tumori della tiroide non fanno eccezione: tale patologia riveste inoltre oggi un interesse particolare per il dato epidemiologico di un aumento di incidenza negli ultimi decenni che ha pochi confronti nella patologia neoplastica.

### ■ Incidenza del carcinoma tiroideo

Sappiamo da sempre che il tumore della tiroide è la neoplasia maligna più frequente del sistema endocrino, rappresentandone il 95%<sup>1</sup>.

Rappresenta inoltre circa il 2% dei tumori maligni umani<sup>2</sup>, con un'incidenza diversa a seconda delle aree geografiche e dei diversi gruppi etnici.

Come accennato, se ne è osservato un costante incremento negli ultimi decenni, addirittura in certe aree geografiche l'incremento supera il 100%. In Europa le sole nazioni in cui non si osserva aumento di incidenza sono la Svezia e la Norvegia.

Questo trend è chiaramente segnalato in tutti i continenti eccetto l'Africa, dove però è verosimile che problematiche di natura socio-sanitaria e di raccolta dati possano falsare i risultati<sup>3</sup>.

Negli Stati Uniti, i dati del SEER (Surveillance Epidemiology and End-Result Cancer Registries Program) indicano un'incidenza annuale media pari a 6.6/100.000/anno (9.5 e 3.5/100.000, rispettivamente per donne e uomini) con un APC (incremento del tasso annuale di incidenza) che è passato dal 2.4% nel periodo compreso tra il 1980 e il 1997 al 6.6% dal 1997 al 2009 (in entrambi i generi)<sup>4</sup>.

L'incidenza è particolarmente elevata in Islanda, Hawaii, Filippine, Giappone ed Israele rispetto all'Europa del Nord, Canada e Stati Uniti<sup>5</sup>. Come si nota, i paesi con maggiore incidenza sono quasi tutti accumulati dalla presenza di molti vulcani nel loro territorio: ciò ha fatto ipotizzare un ruolo nella patogenesi della neoplasia, forse legato ai metalli pesanti contenuti nelle rocce laviche, dilavati dalle acque piovane e inseriti nel circuito alimentare.

Anche studi sulla popolazione della fascia perietnea in Italia si accordano con questi dati.

### ■ Fattori etnici

Negli USA il carcinoma tiroideo è più frequente nei bianchi di origine caucasica rispetto alla popolazione nera, così come maggiore è l'aumento di incidenza nei



*Piero della Francesca, Polittico della Misericordia. Il particolare mostra lo stesso Piero che si è autoritratto con un voluminoso nodulo tiroideo*

bianchi rispetto ai neri. Tale dato può essere dovuto a fattori genetici, ma in parte può essere influenzato da fattori socio economici che garantiscono un maggiore accesso alle cure e quindi una più facile diagnosi di tale neoplasia.

## ■ Età e sesso

Il carcinoma della tiroide è 2-4 volte più frequente nel sesso femminile.

È raro nei soggetti di età inferiore ai 16 anni, eccezionale al di sotto dei 10 anni.

L'età media alla diagnosi è compresa tra 45 e 50 anni; la neoplasia pertanto interessa più spesso persone in attività lavorativa e donne in epoca fertile.

## ■ Dati italiani

I dati AIRT (Associazione Italiana Registri Tumori) mostrano che nel periodo tra il 1998 e il 2002 il carcinoma tiroideo ha rappresentato lo 0.7% delle diagnosi tumorali negli uomini e il 2.5% delle donne.

L'incidenza annuale è di 5.2 casi di carcinoma della tiroide ogni 100.000 uomini e 15.5 ogni 100.000 donne, con un'ampia variabilità a seconda delle aree: maggiore in Emilia Romagna, con la Toscana in posizione intermedia.

## ■ Mortalità

Il tasso di mortalità annuo è compreso tra 0.4-2.8 e 0.2-1.2/100.000, rispettivamente per donne ed uomini.

I dati di sopravvivenza a 30 anni dalla diagnosi mostrano che l'assoluta maggioranza dei soggetti con K differenziato è vivente, grazie a diagnosi precoci e programmi terapeutici multidisciplinari e che la sopravvivenza libera da malattia negli adulti con CTD è del 90% a 10 anni.

Tutto questo mostra che il carcinoma della tiroide, al di là della migliore conoscenza e del migliore approccio diagnostico terapeutico degli ultimi anni, è di per sé una malattia spesso poco aggressiva, addirittura a volte indolente; tuttavia non si può dimenticare che il 5-20% dei casi può presentare persistenza di malattia o sviluppare recidive locali o regionali, che circa il 10% manifesta metastasi a distanza e che circa il 5% decede a causa della malattia.

## ■ Conclusioni

Certamente il notevole aumento di incidenza del carci-

noma della tiroide colpisce e inevitabilmente fa porre la domanda: quale la causa?

Alcuni fattori di rischio sono conosciuti; tra questi sicuramente le radiazioni ionizzanti, in particolare quando interessino soggetti di età inferiore a 16 anni.

È noto da tempo l'aumento di rischio in bambini trattati in passato con radioterapia per iperplasia timica o ancora oggi per malattie linfoproliferative. Eventi drammatici della storia dell'umanità hanno certamente confermato questa ipotesi.

I dati raccolti dopo il disastro di Chernobyl, risalente al 1986, hanno evidenziato aumento d'incidenza di neoplasie tiroidee nei soggetti che al momento dell'esplosione nucleare avevano un'età compresa tra 5 mesi e 10 anni, con un'età media alla diagnosi 14 anni, nessuna sostanziale differenza in termini di incidenza tra maschi e femmine e con, al momento della diagnosi, stadio già avanzato di malattia con metastasi linfonodali e polmonari con una frequenza maggiore rispetto alla media<sup>5,6</sup>.

Sia a Chernobyl sia a Fukushima il disastro nucleare si è associato alla liberazione anche di materiale contenente iodio radioattivo, che viene captato e concentrato elettivamente dalla tiroide, che subisce quindi un danno maggiore rispetto a quello generale dell'organismo.

Altri fattori di rischio sono ipotizzati ma meno conosciuti. D'altra parte l'aumento di incidenza di questa neoplasia non può non rappresentare un incentivo a studiarne le possibili cause e a migliorare sempre più la gestione dei pazienti, che, come ricordato, possono avere una buona prognosi, soprattutto con una diagnosi precoce e un trattamento adeguato.

## Bibliografia

1. J.A. Sipos and E. L. Mazzaferri, "Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables," *Clinical Oncology*, vol. 22, no. 6, pp. 395-404, 2010
2. J.A. Sipos and E. L. Mazzaferri, "Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables," *Clinical Oncology*, vol. 22, no. 6, pp. 395-404, 2010
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Powell J, Teppo L. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication 155, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2003
4. L. Enewold, K. Zhu, E. Ron et al., "Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005," *Cancer Epidemiology Biomarker and Prevention*, vol. 18, no. 3, pp. 784-791, 2009.
5. Leenhardt L, Aurengo A. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in children. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000 14(4):667-77
6. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Relling MV, Kun LE, Evans WE, Hudson MM. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349(7):640-9

# Analisi storica delle strategie vaccinali in età pediatrica (1950-1990)

## ■ Calendari nazionali delle vaccinazioni per l'età evolutiva:

### Anno 1950

Vaccino	24° mese	25° mese	30° mese	6 anni	8 anni
VA	VA		VA		VA
D	D	D		D	

Legenda: VA: Vaccino antivaaioloso D: Vaccino antidifterico

#### Composizione del calendario:

- **Vaccino contro il Vaiolo:**

La Legge Crispi-Pagliani del 22 Dicembre **1888** obbliga questo tipo di vaccinazione a tutti i neonati entro il 2°anno di vita<sup>1</sup>.

- **Vaccino contro la Difterite:**

La Legge n.°891 del 6 Giugno **1939** emanata dal Ministero della Sanità obbliga questo tipo di vaccinazione a tutti i neonati entro il 2°anno di vita<sup>2</sup>.

### Anno 1960

Vaccino	11° mese	12° mese	18° mese	24° mese	25° mese	30° mese	6 Anni	8 anni
VA				VA		VA		VA
D				D	D		D	
IPV	IPV	IPV	IPV			IPV		

Legenda: VA: Vaccino antivaaioloso D: Vaccino antidifterico IPV: Vaccino antipolio Salk

#### Novità del calendario:

- **Vaccino contro la Poliomielite:**

Utilizzo del vaccino **IPV Salk**, contenente i 3 sierotipi del virus, recentemente scoperto negli USA ed adottato in Italia nel **1957**<sup>3</sup>. Tutti i neonati della coorte di nascita del '58 effettuano dal primo anno di vita questa vaccinazione, eseguita inoltre anche da tutti gli adolescenti nati negli anni precedenti.

### Anno 1970

Vaccino	3° mese	4° mese	6° mese	18° mese	24° mese	25° mese	30-36 mesi	6 anni	8 anni
VA					VA		VA		VA
OPV	OPV	OPV	OPV	OPV	OPV				
DT					DT	DT	DT	DT	

Legenda: VA: Vaccino antivaaioloso OPV: Vaccino antipolio Sabin DT: Vaccino antidiftto-tetanico

#### Novità del calendario:

- **Vaccino contro la Poliomielite:**

Il vaccino **OPV Sabin**, contenente i 3 sierotipi del virus scoperto negli USA sostituisce

**NICOLA VIGIANI\***  
**VINCENZO AURIEMMA\*\***

\*Dirigente Medico; Igiene degli Alimenti e della Nutrizione; AUSL 8 Arezzo

\*\*Assistente Sanitario; Igiene e Sanità Pubblica; AUSL 8 Arezzo

Per corrispondenza:  
vincenzo.auriemma@pec.it

l'**IPV Salk** nella primavera del **1964**, in virtù della nuova situazione epidemiologica nazionale. Proprio in quest'anno i casi dichiarati di Poliomielite in Italia furono circa 3000 ed ebbe inizio una campagna di vaccinazione di massa nella popolazione dai 0 ai 20 anni.

La Legge n°51 del 4 febbraio **1966** emanata dal Ministero della Sanità obbligherà questo tipo di vaccinazione a tutti i nuovi nati<sup>1</sup>.

• **Vaccino contro Difterite e Tetano:**

Il vaccino bivalente contro **Difterite** e **Tetano** contenente l'anatossina difterica e tetanica purificata sostituisce il vaccino monovalente contro la Difterite.

La Legge n°419 del 20 marzo **1968** emanata dal Ministero della Sanità obbligherà questo tipo di vaccinazione a tutti i neonati al compimento del 2° anno di vita<sup>1</sup>.

## Anno 1980

Vaccino	3° mese	5° mese	9° mese	10° mese	11° mese	16-18 mesi	5-6 anni
OPV	OPV	OPV			OPV	OPV	
DT			DT	DT		DT	DT

Legenda: OPV: Vaccino antipolio Sabin DT: Vaccino antidifto-tetanico

**Novità del calendario:**

**Tempistica di somministrazione del vaccino OPV Sabin:**

- Intervallo tra prima e seconda dose posticipato di un mese
- Intervallo tra seconda e terza dose posticipato di 4 mesi
- Intervallo tra terza e quarta dose anticipato di 6 mesi

**Tempistica di somministrazione del vaccino contro Difterite e Tetano:**

- Prima dose anticipata al 9°mese
- Intervallo tra seconda e terza dose anticipato di 6 mesi

La Legge n°166 del 27 aprile **1981** del Ministero della Sanità anticiperà le vaccinazioni contro Difterite, Tetano e Poliomielite al primo anno di vita<sup>1</sup>.

**Scomparsa della vaccinazione contro il Vaiolo:**

L'8 maggio 1980 l'Assemblea Mondiale della Sanità dichiarerà questa malattia eradicata<sup>4</sup>. Inoltre la Legge n°34 del 26 giugno 1981 emanata dal Ministero della Sanità renderà ufficiale la sospensione dell'obbligo di vaccinazione in Italia<sup>5</sup>.

## Anno 1990

Vaccino	3° mese	5° mese	11° mese	3 anni	5-6 anni	12 anni
OPV	OPV	OPV	OPV	OPV		
DT	DT	DT	DT		DT	

Legenda: OPV: Vaccino antipolio Sabin DT: Vaccino antidifto-tetanico

**Novità del calendario:**

**Tempistica di somministrazione del vaccino OPV Sabin:**

- Quarta dose effettuata al compimento del 3°anno

**Tempistica di somministrazione del vaccino contro Difterite e Tetano:**

- Prima dose anticipata al 3°mese

**Siti Web**

1. <http://www.levaccinazioni.it/Professionisti/Documenti/legislazione.htm>
2. <http://www.dica33.it/argomenti/immunologia/vaccini/vaccini3.asp?p=18>
3. [http://it.wikipedia.org/wiki/Storia\\_della\\_poliomielite](http://it.wikipedia.org/wiki/Storia_della_poliomielite)
4. <http://www.who.int/biologicals/vaccines/smallpox/en/>
5. <http://www.pediatric.it/vaccinazioni.htm>

## Tesi di neolaureati

### ■ Titolo Tesi: “Razionale d’uso ed evidenze scientifiche sul PRP: la nostra esperienza nel trattamento dell’osteoartrosi del ginocchio.”

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l’efficacia delle infiltrazioni con plasma ricco di piastrine (PRP) nel trattamento dell’osteoartrosi del ginocchio.

Il PRP viene ottenuto per centrifugazione del sangue ed è costituito da un gel (per cui si parla anche di gel piastrinico) in cui le piastrine sono presenti in una concentrazione che è 3-6 volte quella del sangue. Lo scopo del trattamento è quello di mettere a disposizione dei tessuti danneggiati i fattori di crescita liberati dalle piastrine, il cui ruolo nei meccanismi di riparazione tissutale è noto da tempo.

Sono stati arruolati 39 pazienti, sottoposti ad un ciclo di 3 infiltrazioni eseguite a distanza di 2-3 settimane l’una dall’altra. I pazienti sono stati valutati utilizzando il WOMAC score (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) e la VAS (scala analogico-visiva del dolore) compilati prima del trattamento e durante le visite di follow-up a distanza di 3, 6 e 12 mesi. I risultati ottenuti hanno mostrato un significativo miglioramento dei valore medio degli indici considerati dopo tre mesi, che perdura anche nei successivi controlli, in assenza totale di eventi avversi.

Data di discussione della tesi: 29 ottobre 2013 presso Università degli Studi di Siena.

Relatore: Chiar.mo Prof. Paolo Ferrata

Controrelatore: Chiar.mo Prof. Nicola Nante

• Dott. Matteo Vespi

e-mail: [matteo.vespi@gmail.com](mailto:matteo.vespi@gmail.com)

### ■ Titolo della tesi: “Luci e ombre nel fenomeno dei gruppi di auto-aiuto nel Web: Il caso dei D.C.A.”

I siti che trattano di D.C.A.: un insieme decisamente eterogeneo di blog e forum creati da ragazze principalmente adolescenti che narrano il loro vivere quotidiano con l’Anoressia Nervosa o la Bulimia. Da una parte ci sono blog che apparvero per la prima volta negli Stati Uniti alla fine degli anni novanta del novecento e si diffusero a macchia d’olio in Europa agli albori del ventunesimo secolo, i cosiddetti blog “Pro Ana”. Il termine Pro Ana significa letteralmente pro-anoressia e Pro Mia, la sua gemella, sta per pro-bulimia. Dall’altra parte ci sono invece blog tenuti da persone che stanno combattendo contro il proprio disturbo alimentare, e si scambiano consigli e supporto reciproco in merito a come tenere testa alla malattia e riappropriarsi della propria vita. Queste realtà virtuali si contrappongono e talora sostituiscono l’autorità medica tradizionale, vuoi stravolgendo il concetto di malattia, vuoi ricercando un contatto più empatico con persone reduci dalla stessa esperienza di vita. Le domande a cui cerco di rispondere in questo testo sono essenzialmente le classiche: perché, come, dove, quando e cosa. Se alla domanda “dove” possiamo già rispondere il Web 2.0, restano quattro problematiche fondamentali: Perché delle ragazza malate di D.C.A. sentono il bisogno di creare un blog? Come si organizzano? Quando lo fanno? Cosa scrivono?

Data di discussione della tesi: 25 luglio 2013 presso Università degli Studi di Firenze

Relatore: Prof. Formiconi Andreas Robert

Controrelatore: Prof. Lippi Donatella

• Dott.ssa Gullotto Chiara

e-mail: [veggie.any@gmail.com](mailto:veggie.any@gmail.com)

### ■ Titolo Tesi: “Analisi proteomica delle neoplasie delle ghiandole salivari maggiori”.

Negli ultimi anni è incrementato l’interesse per l’identificazione di marcatori diagnostici, prognostici, terapeutici e di follow-up mediante metodiche di recente introduzione. L’analisi proteomica si è sviluppata in questo contesto, identificando i pattern di espressione proteica dei diversi stati fisiopatologici. Ad oggi, non vi sono studi volti a delineare il profilo proteomico dei tumori delle ghiandole salivari maggiori (MSGT), per i quali l’impostazione terapeutica dipende dal referto anatomicopatologico dell’esame citologico su agoaspirato. Tale metodica ha una sensibilità variabile, legata alla eterogeneità dei quadri citologici e all’esperienza del centro di analisi. Il presente studio ha valutato l’assetto proteomico degli agoaspirati di adenoma pleomorfo (PA) e tumore di Warthin (WT). Sono state analizzate le proteine estratte da 37 lesioni (22 PA e 15 WT), alcune delle quali hanno mostrato un’espressione differenziale: 16 iperesprese nel PA e 10 nel WT. Elaborando delle reti biologiche per identificare il loro ruolo patogenetico, le proteine iperesprese nel PA sono state associate a invasione tissutale e neoangiogenesi, mentre nel WT sono state correlate con patologie infiammatorie e disordini immunologici. Questo studio ha dunque identificato dei potenziali marcatori specifici per le due neoplasie, dimostrando l’applicabilità dell’analisi proteomica in questo ambito. Inoltre, ha gettato le basi per ulteriori studi che valutino l’effettiva sensibilità e specificità dei marcatori ottenuti e che estendano il campo di ricerca ad altri istotipi neoplastici, benigni e maligni.

Data di discussione della tesi: 24 luglio 2013 presso Università degli Studi di Pisa

Relatore: Prof. Stefano Sellari Franceschini

Controrelatore: Prof. Mauro Ferrari, Prof. Fabio Monzani

• Dott. Giannini Lorenzo

e-mail: [l.giannini@sss.it](mailto:l.giannini@sss.it)

# Norme editoriali

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

- I lavori devono essere indirizzati a: Redazione "Il Cesalpino" c/o Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo  
Viale Giotto 134 - 52100 Arezzo  
Tel 0575 22724 Fax 0575 300758  
Oppure via mail a:  
**redazionecesalpino@gmail.com**

- Le relazioni dovranno essere scritte in programma Word con massimo di 4/5 pagine comprese tabelle, grafici e fotografie. Inoltre la stesura del testo deve essere conforme a quella abituale dei lavori scientifici: introduzione materiali o casistica, metodologia, risultati e conclusioni.

Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- titolo
- autore (nome cognome, titolo accademico e sede di lavoro) indicando, per chi lo ritenesse opportuno, l'indirizzo, mail a cui inviare la corrispondenza
- riassunto (breve testo introduttivo circa 10 righe)
- parole chiave (non superare le sei parole)
- testo (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- bibliografia (le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice<sup>1</sup> o tra parentesi<sup>(1)</sup> con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15 chiamate).

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

possono essere segnalati con la dizione "in stampa" tra parentesi.

- tabelle, grafici, fotografie devono comprendere le relative didascalie e indicazione di inserimento nell'ambito del lavoro. Ove è possibile, inviare le fotografie ad alta definizione.

- Gli Autori sono tenuti a restituire le bozze corrette nel più breve tempo possibile. Le bozze saranno inviate all'autore (INDICARE mail). Ogni Autore è comunque tenuto a indicare il proprio recapito postale ove poter spedire una copia della rivista pubblicata.

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

- I lavori accettati sono pubblicati gratuitamente. Sono, invece carico degli Autori, la spesa per la stampa di eventuali illustrazioni a colori e la spedizione degli estratti stessi. La richiesta di estratti va fatta direttamente a:

**redazionecesalpino@gmail.com**

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

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

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

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

