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

aprile 2012 anno 11 numero **30**

> ESPOSIZIONE A PESTICIDI E RISCHI PER LA SALUTE UMANA pag. 14

> > II DIABETE MELLITO DI TIPO 1 IN ETA' EVOLUTIVA pag. 20

ELEMENTI DI DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA pag. 29

LINEA GUIDA SULLA GESTIONE DELLA SINCOPE IN ETA' PEDIATRICA pag. 37

> GLI INTERVALLI DI RIFERIMENTO DELL'ORMOME TIREOTROPO NELLA PROVINCIA DI AREZZO pag. 43

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 registro stampa n°522/2001 - Stampa L.P. Grafiche Arezzo

editoriale

UN NUOVO TRIENNIO: RINNOVARSI NELLA CONTINUITA' Droandi Lorenzo

lettere al direttore

- QUANDO IL COMANDANTE SBAGLIA LA NAVE AFFONDA Ruggero Ridolfi
- 4 LA MALEDIZIONE DI CASSANDRA Agostino Di Ciaula

medicina e salute pubblica

- L'AMIANTO: DAPPRIMA MERAVIGLIOSO E POI MALVAGIO David Gee e Morris Greenberg
- ESPOSIZIONE A PESTICIDI E RISCHI PER LA SALUTE UMANA 14 Patrizia Gentilini

percorsi diagnostico-teraupetici

- 20 IL DIABETE MELLITO DI TIPO 1 IN ETA' EVOLUTIVA Rosaria Pianigiani, Pier Giorgio D'Ascola
- 24 PERCORSO RIABILITATIVO DELLE GRAVI CEREBROLESIONI ACQUISITE PRESSO L'AZIENDA SANITARIA LOCALE 8 AREZZO Daniela Corsi, Stefania Canova, Costanza Cioni, Gianna Del Cucina, Eva Sarcone, Alessandra

dalla letteratura alla medicina pratica

29 ELEMENTI DI DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA Giovanni Coniglio

medicina di genere

34 LA CITOPATOLOGIA DI GENERE: UN NUOVO APPROCCIO PER INDIVIDUARE LE DIFFERENZE TRA UOMINI E DONNE IN MEDICINA Elisabetta Straface, Marta Brandani, Ilaria Campesi, Monica Bettoni

linee guida

Zito. Lucia Lenzi.

LINEA GUIDA SULLA GESTIONE DELLA SINCOPE IN ETA' PEDIATRICA A. Bianchi, M. Guadagni, L. Luccherino, M.M. Mariani, P. Notarstefano, R. Pianigiani, C. Rosini.

approfondimenti specialistici

GLI INTERVALLI DI RIFERIMENTO DELL'ORMOME TIREOTROPO NELLA PROVINCIA

Giulio Ozzola, Ettore Migali,Stefania Arniani, Barbara Casucci, Graziana Polverini, Angela Silvano, Emilio Santoro

cultura e medicina

46 LA PSICONEUROENDO-CRINOIMMUNOLOGIA E IL CANCRO. EVIDENZE CLINICHE E MECCANISMI

Francesco Bottaccioli

storia della medicina aretina

STORIA DELLA DERMATOLOGIA ARETINA Francesca Farnetani

studio osservazionale

LA VERTICALIZZAZIONE NEI SOGGETTI CON GRAVE CEREBRO LESIONE ACQUISITA: ESPERIENZA DEL CRT Daniela Corsi, Stefania Canova, Costanza Cioni, Gianna Del Cucina, Eva Sarcone, Alessandra Zito.

IL CESALPINO

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

Aprile 2012

anno 11 - numero 30

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 Jannelli, Salvatore Lenti. Giovanni Linoli, Giulio Ozzola Piero Pieri, Mauro Sasdelli.

Coordinamento redazionale

Cesare Maggi, Isabella De Napoli

Segreteria redazionale

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

Impaginazione progetto grafico e stampa

L.P. Grafiche s.n.c. Via Fabio Filzi, 28 - 52100 Arezzo tel. (+39) 0575 907425 fax (+39) 0575 941526 mail: info@lpgrafiche.it www.lpgrafiche.it

Aut. Trib. n°7 - 2001 del registro stampa nº 522/2001

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

In copertina.

ANDREA CESALPINO

(Arezzo 1519 - Roma 1603) Medico, botanico, filosofo aristotelico, medico di Papa Clemente

importantissime furono le sue osservazioni sulla circolazione del sangue.

Retro copertina:

PALAZZO VESCOVILE

Fotografia di Gianni Brunacciº riproduzione vietata.

UN NUOVO TRIENNIO: Rinnovarsi nella continuita'

Lorenzo Droandi

Presidente Ordine dei Medici di Arezzo

con un po' di emozione che mi accingo a scrivere questo editoriale, perché non sarà facile per me sostituire un Presidente di così alto profilo come il Dr. Raffaele Festa, che mi sento in dovere di ringraziare ancora per quanto ha fatto per l'Ordine, per la professione e per noi tutti nel corso di questi anni.

Per quanto mi riguarda, cercherò di mantenere il timone nella, come ha scritto il Dr. Festa, "dirittura etico-morale e di abnegazione per la difesa della professione". Spero di non deludere nessuno, in primo luogo me stesso; poi sarete voi tutti a giudicare l'operato mio e del Consiglio Direttivo, che in questo momento rappresento, eletto nell'ultima tornata elettorale.

Intanto, qualche riflessione sulle elezioni. Per la prima volta, è stato necessario ricorrere alla seconda convocazione, perché nel corso della prima non si è raggiunto il quorum. Non era mai accaduto, ma, come si dice, c'è sempre una prima volta, e non è una tragedia.

Dispiace un po', tuttavia, per almeno due motivi. Il primo, meramente economico: abbiamo speso un po' dei nostri denari, che avremmo potuto risparmiare. Anche in questo caso non è una tragedia; fossero tutti questi, i mali...

Il secondo motivo, invece, è decisamente più rilevante, perché fa riflettere sulla disaffezione e sul disinteresse nei riguardi della istituzione Ordine. Ebbene, questa sarà una delle priorità di questo Consiglio: aprirsi a tutti gli iscritti, recepirne gli umori e, quando possibile, i "desiderata"; sviluppare un vero dialogo fra tutti i medici, qualunque sia la loro area professionale; cercare di far emergere quel patrimonio di persone e di idee che certamente esiste tra i nostri iscritti, e che sarebbe colpevole non utilizzare a beneficio di tutti. Dunque, dare un nuovo impulso al nostro Ordine e farne non "un centro" ma piuttosto il centro del dibattito culturale dei medici e tra i medici, aperto al contributo di tutti; e fare in modo che nel sentire profondo di tutti noi esso sia veramente la casa comune.

In questo senso abbiamo già cominciato a muoverci. Si tenga presente che oggi disponiamo di un elevatissimo numero di indirizzi e-mail e che per questo riusciamo a contattare quasi tutti gli iscritti in tempo reale, quasi due volte a settimana proprio con la "newsletter". Infatti, abbia-

mo usato questo strumento per invitare i colleghi interessati a proporsi per le Commissioni Ordinistiche. E i colleghi che si sono proposti, sono stati ben volentieri cooptati dal Consiglio nelle diverse Commissioni di personale interesse. Allora, due inviti semplici semplici: chi non lo avesse fatto, comunichi la propria e-mail alla segreteria dell'Ordine; chi già l'avesse comunicata, legga con costanza le newsletter dell'Ordine per essere costantemente e tempestivamente informato.

Ma la posta elettronica può benissimo essere bidirezionale: invito chiunque lo desideri a scrivermi per proporsi e proporre idee ed iniziative culturali, o per esprimere critiche e quant'altro. Il Consiglio ed io, poi, valuteremo il da farsi. Non tutto potrà essere realizzato, e non tutte le critiche ci potranno piacere (in fondo, siamo uomini ed è consentito essere un po' permalosi); ma a tutti garantisco personalmente almeno una risposta. Peraltro, l'Ordine è sempre stato aperto a tutti, ed il Presidente Festa non si è mai negato a nessuno: non sarò certo io a fare diversamente.

In altre parole, abbiamo cercato di dare un impulso di rinnovamento nella continuità con il passato, convinti che non si debba rinnegare mai quanto di buono è stato fatto e si sta facendo, ma anche che il mondo evolve e che non possiamo restare indietro.

Allora, poiché ci siamo trovati tutti concordi nel ritenere che le appartenenti al gentil sesso siano intelligenti e capaci e preparate e tenaci, spesso quanto e più degli uomini, e quindi in grado di affermarsi non in forza di una legge ma in virtù della loro stessa natura, abbiamo ritenuto di cancellare la Commissione per le Pari Opportunità perché ci sembrava quasi offensiva nei loro confronti.

Nel contempo, però, abbiamo attivato la Commissione per la Medicina di Genere, che si occuperà delle peculiarità delle malattie e dei farmaci nei due sessi e nelle diverse età della vita.

Ci sarà tempo per discutere delle criticità della professione in questi tempi di crisi economica, sociale e morale; per affrontare i temi delle continue aggressioni alla professione; per confrontarci con la ventata di liberalizzazioni; e per altro ancora.

Per ora, mi limito ad augurare a tutti un buon lavoro.



UANDO IL COMANDANTE SBAGLIA, LA NAVE AFFONDA

Ruggero Ridolfi

Oncologo, ISDE Forlì, Coordinatore del Progetto "Ambiente e Tumori" pubblicato da AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica)

nvio un breve pezzo di considerazioni sulla recente "Giornata mondiale contro il cancro" celebratasi il 4 febbraio. Allego, per completezza, anche il testo di S.S. Epstein a cui si fa riferimento.

Quando il comandante sbaglia la nave affonda; l'aereo precipita; la strategia è inadeguata e la guerra si perde. I comandanti possono sbagliare in buona fede, per imperizia, per incapacità per leggerezza, per presunzione o per "secondi fini". Resta il fatto che quando si coinvolgono le vite altrui il danno è irreparabile.

Nei racconti di storia troviamo guerre in cui i Generali hanno mandato al massacro migliaia di uomini con equipaggiamenti inadeguati, con armi improprie e soprattutto con strategie completamente sbagliate. Nel passato, per ignoranza e talora per presunzione, si sono combattute epidemie con esorcismi, terremoti con processioni, malattie con pratiche esoteriche. Poi, con l'evolversi delle conoscenze, i Generali hanno avuto a disposizione armi sempre più potenti; i Medici hanno avuto farmaci per combattere le malattie; si sono evolute le strategie per fronteggiare le calamità. Ora in Occidente i grandi terremoti provocano grandi paure ma pochissimi morti, perché le costruzioni anche le più ardite sono effettuate preventivamente, e per legge, con sistemi antisismici resistentissimi. I grandi successi della Medicina con la scomparsa delle storiche "pestilenze" sono dovuti non tanto e non solo ai farmaci (antibiotici) che ne uccidono i germi responsabili, ma soprattutto per il diffondersi del concetto di IGIENE che, anche per legge, costringe ad una prevenzione assoluta delle epidemie.

Esiste, però, ancora un flagello che colpisce la gran parte della popolazione, anche nei Paesi più sviluppati: il CANCRO.

Il 4 Febbraio si è celebrata a livello internazionale la "Giornata mondiale contro il cancro". Sul sito http://www.edott.it/Specialisti/SanitaQuotidiana/01-02-2012/Sabato-e-la-Giornata-mondiale-contro-il-cancro.aspx si legge: "Per sconfiggere il cancro bisogna avviare o rafforzare le politiche e la programmazione in campo oncologico, ridurre l'esposizione individuale ai fattori di rischio, potenziare l'accesso ai servizi di prevenzione, diagnosi, cura, palliazione e riabilitazione così come quello ai farmaci, alla diagnostica e alla radioterapia. La ricerca intanto continua a investigare tutti i campi possibili a caccia di una terapia...." La strategia dei Generali che conducono la lotta al cancro continua ad investire risorse (tante risorse) praticamente solo per la terapia o per la diagnosi precoce. E' come affidarsi solo ai farmaci (antibiotici ed aspirine) per combattere le epidemie, tralasciando le norme igieniche. E' come cercare nuovi e più raffinati metodi per trovare sopravvissuti sotto le macerie di un terremoto, senza obbligare a costruire edifici con criteri antisismici.

In una lettera pubblicata nel 2005 Samuel S. Epstein dell'Università di Chicago paragonò la guerra contro il cancro a quella contro l'Iraq, constatando che entrambe sono condotte "in modo sorprendentemente maldestro ed ingannevole". E proseguì: "L'incidenza dei tumori - in particolare della mammella, dei testicoli, della tiroide, nonché i mielomi e i linfomi, in particolare nei bambini – che non possono essere messi in relazione con il fumo di sigaretta, hanno raggiunto proporzioni epidemiche......C'è una forte evidenza scientifica che questa moderna epidemia sia dovuta all'esposizione a cancerogeni industriali in tutti gli ambienti aria, acqua, suolo,.... i nostri Generali del cancro hanno abbracciato la strategia del "controllo del danno", simile al trattamento dei soldati feriti, invece di cercar di impedire l'avanzata del nemico. Sia ben chiaro, è lodevole investire per migliorare la cure e la diagnosi precoce, così come è apprezzabile che la sopravvivenza delle persone colpite da tumore sia in progressivo aumento, ma è necessario un cambio di STRATEGIA da parte dei Comandanti a livello sovranazionale: senza investire in una seria Prevenzione Primaria, che coinvolga il controllo ed il rispetto dell'ambiente, dell'aria, dell'acqua e del cibo, si possono vincere alcune battaglie, si limitano forse i danni, ma la guerra contro il cancro non si vince!



About Samuel S. Epstein, MD: Professor Emeritus, Environmental & Occupational Medicine, School of Public Health, University of Illinois at Chicago; Chairman, Cancer Prevention Coalition;

Author of the 2005 Cancer-Gate: How to Win the Losing Cancer War.

*Opinion editorial: COME VIN-CERE LA GUERRA CONTRO IL CANCRO

di Samuel S. Epstein, MD

CHICAGO, IL, maggio 10, 2005 --/ WORLD-WIRE/--

ncora oggi ci sono generali che conducono una guerra, una guerra che continua a costare molto alla vita e alla salute degli americani. Questi generali stanno chiedendo miliardi di dollari – in aggiunta ai più di 50 miliardi già spesi – per potere sconfiggere il nemico. Ma sempre più esperti indipendenti stanno dicendo che le strategie dei generali sono chiaramente sbagliate e che travisano consapevolmente delle gravi criticità, per rendere un falso quadro roseo.

Probabilmente il lettore penserà che mi riferisco alla Guerra in Iraq. In realtà, c'è un'altra guerra di cui ci si sta occupando con un livello allarmante di incompetenza ed inganno. Si tratta di una guerra che costa la vita a molte più persone rispetto alla guerra contro il terrorismo: si tratta della Guerra Contro il Cancro.

Nel 1971, il Presidente Nixon dichiarò la Guerra Contro il Cancro. Come supporto, il Congresso approvò la Legge Nazionale sul Cancro. Iniziò, così, una nuova battaglia, con un aumento di 30 volte del budget del NCI (National Cancer Institute) – per un ammontare di 5 miliardi di dollari in questo ultimo anno. La nuova guerra ha inoltre aiutato la principale organizzazione nazionale di beneficienza contro il cancro (American Cancer Society - ACS) permettendole di raccogliere decine di milioni di dollari tramite le donazioni pubbliche. Con il vento a favore e lavorando gomito a gomito (come fratelli siamesi), la NCI e la ACS sono diventati i generali nella nuova guerra ed hanno speso, negli anni seguenti, miliardi di dollari pubblici e privati.

Ma, dopo tre decenni di promesse fuorvianti di progresso, sbandierate ai quattro venti con larghissima diffusione, la triste realtà è stata finalmente evidente: stiamo infatti perdendo la guerra contro il cancro; si potrebbe dire che si tratta di una vera batosta. L'incidenza di cancro – in particolare linfomi, tumori pediatrici e quelli del seno, testicolo e tiroide - tutti non direttamente collegabili al fumo -, é cresciuta fino a raggiungere proporzioni epidemiche, colpendo ora quasi un uomo su due e più di una donna su tre. Nel frattempo, i tassi di mortalità globali - l'indicatore della nostra capacità di sopravvivere il cancro quando ha già colpito - sono rimasti invariati da decenni.

C'é forte evidenza scientifica che questa epidemia moderna é la conseguenza dell'esposizione evitabile ai cancerogeni industriali nell'ambiente -- aria, acqua, terreno, posti di lavoro, e generi di consumo, in particolare alimenti, cosmetici e prodotti casalinghi per la pulizia - e anche alcuni comuni farmaci vendibili solo con la ricetta medica.

Si può attribuire la nostra attuale sconfitta in questa guerra a due importanti fattori.

1) NCI e ACS hanno orientato le loro ampie risorse e le loro mentalità istituzionali non per la prevenzione del cancro, ma nel tentativo di trattarlo quando esso ha già colpito: NCI stanzia meno di un 3% stimato del suo budget per la ricerca delle possibili cause ambientali del cancro e la ACS stanzia meno del 1% per questo obiettivo. Come ammesso recentemente dal Presidente di uno dei più importanti Cancer Center della NCI, la maggior parte delle risorse del NCI sono spese per 'promuovere dei farmaci palliativi' nella malattia terminale. Rinunciando alla Prevenzione – il principio base instillatoci dalla medicina nel corso dei secoli, e che la scienza dovrebbe prediligere nella Guerra contro il Cancro i nostri generali contro il cancro hanno abbracciato una strategia di 'controllo del danno', vale a dire si è scelto solo di curare i soldati feriti invece di cercare di fermare l'ulteriore avanzata del nemico. La scelta più semplice – più si fa prevenzione, meno c'é da trattare – continua a sfuggire al piano strategico dei generali.

2) Un altro motivo per cui i nostri generali contro il cancro rendono un così cattivo servizio é che sono diventati troppo amici di Enti Specifici (regolatori) o di quelli che si oppongono e tendono a banalizzare, per opportunità, le linee politiche della prevenzione del cancro. L'ACS dipende molto dai suoi 'donatori Excalibur', cioè da un gruppo di industrie chimiche che da un lato si oppongono alla regolamentazione delle sostanze cancerogene, e dall'altro promuovono la ricerca di approvazione di farmaci miracolosi altamente reclamizzati - farmaci che hanno dimostrato una limitata, e talora nessuna, efficacia nel corso degli ultimi decenni. In modo simile, anche l'NCI ha sviluppato rapporti "incestuosi" con industrie che producono farmaci antineoplastici. Infatti, un ex-direttore del NCI ha candidamente ammesso che "l'NCI si é trasformato in un qualcosa che equivale ad una industria farmaceutica governativa."

Per cambiare rotta saranno necessarie delle riforme drastiche nel commando supremo della Guerra contro il Cancro e nelle sue strategie. Sia l'NCI che l'ACS devono essere costretti a dare la stessa priorità alla prevenzione che alla terapia del cancro, stanziando almeno uguali risorse. Inoltre, le due organizzazioni devono essere costrette ad informare il pubblico, il Congresso e le Agenzie Regolatorie di prove scientifiche sostanziali sulle cause industriali e su altre cause evitabili di cancro. Il Congresso inoltre deve assicurarsi che le industrie che inquinano l'ambiente e i nostri generi di consumo, con sostanze cancerogene, rispondano agli standard più alti di responsabilità e di divulgazione di informazione.

Quasi ogni Americano è toccato dal dolore provocato dal cancro a familiari ed amici.

Ma il vero delitto é che una buona parte di tale dolore potrebbe essere evitata.

A MALEDIZIONE DI CASSANDRA

Agostino Di Ciaula

ISDE Puglia U.O. Medicina Interna P.O. Bisceglie (BA)

Per Cassandra il non venire creduta né ascoltata era una punizione divina. Sembra che anche per i medici possa valere lo stesso principio, ma con una riduzione di pena.

Sembra infatti che la punizione principale per i medici debba essere quella di ripetere le loro verità per decenni (a volte secoli) prima di venire ascoltati e creduti.

L'altra differenza è che a conferire tale punizione non è una divinità, ma una terrena e concreta volontà degli "affari privati" di interferire con gli affari della salute pubblica.

È noto sin dal 1924 (1) che l'amianto provoca fibrosi polmonare. Nel 1935 (2) venne segnalato il primo caso di tumore da amianto e nel 1953 (3,4) venne descritta in letteratura la prima serie di 61 casi di tumori da amianto. Per un secolo i medici hanno avvertito chiunque ed in qualunque modo sui danni irreversibili che l'amianto procura, restando assolutamente inascoltati. La storia, anzi, ha seguito percorsi diversi fino al picco di affari da amianto raggiunto negli anni '80.

In Italia abbiamo dovuto aspettare fino al 1992 per una legge che limitava questa follia e sino a febbraio del 2012 per una chiara sentenza di condanna da parte dei giudici di Torino.

Stiamo pagando questi ritardi a carissimo prezzo. È infatti incalcolabile il numero delle vittime che negli anni l'amianto ha causato e che continuerà a causare nel nostro Paese, visto che il picco di casi nei Paesi Occidentali si raggiungerà intorno al 2020, in relazione al picco di utilizzo di amianto avvenuto negli anni ottanta.

Esempi simili a quello dell'amianto ci sono per moltissime altre sostanze tossiche, come ad esempio il piombo, i cui primi effetti tossici vennero descritti addirittura nel 1839 (5). Nel 1893 (6) vennero riportati i primi casi di avvelenamento da piombo nei lavoratori dell'industria, e segnalazioni di questo tipo si sono ripetute, amplificate e affinate nel corso di decenni, interessando anche la presenza del piombo nelle emissioni in atmosfera. Eppure abbiamo dovuto aspettare sino agli anni '80 per eliminare il piombo dalle benzine. Lo abbiamo fatto uscire dalle porte e fatto rientrare dalle finestre insieme all'arsenico, al cadmio al cromo e ad altri metalli pesanti, perché emessi in quantità industriali da numerosi impianti inquinanti, compresi quelli di combustione dei rifiuti o di produzione del cemento.

Si potrebbe continuare parlando dei pesticidi, delle diossine, dei PCB e di centinaia di altre sostanze quotidianamente imposte ai nostri organismi in nome di affari privati da tutelare.

La salute è diventata nel corso dell'ultimo secolo un bene negoziabile. Viene barattata, anche grazie a inconsistenti misure di controllo e ad irrazionali e larghissimi "limiti di emissione", in cambio di un presunto sviluppo economico che non ha nulla di sostenibile, ma che ha molto di criminale. I medici che si interessano oggi di ambiente, rispettando il proprio codice deontologico, si battono quotidianamente per sottolineare alle istituzioni i pericoli derivanti da inceneritori, centrali a combustibili fossili, onde elettromagnetiche, pesticidi e decine di altre minacce alla salute umana e all'ambiente.

Cercano in tutti i modi di spiegare che è persino cambiato il modo di intendere l'epidemiologia, visto che il passaggio attraverso la placenta di sostanze in-

quinanti da madre a feto renderà possibili malformazioni fetali, programmerà l'espressione genica in modo tale da rendere probabile l'insorgenza di patologie in età adulta (dall'obesità alle malattie cardio-polmonari e ai tumori) e determinerà persino conseguenze trans-generazionali.

In altre parole, l'effetto di sostanze inquinanti sul feto ne scriverà il destino futuro, facendo pagare caramente il biglietto di arrivo su questa terra.

Tutto questo è indecente e inaccettabile per uno Stato moderno che abbia a cuore il benessere dei propri cittadini.

L'inquinamento ambientale è questione etica prima ancora che epidemiologica o politica, e il ritardo biblico tra le evidenze epidemiologiche che i medici procurano e le scelte politiche di chi amministra non è più tollerabile. Non va demonizzata l'evoluzione tecnologica e industriale né il progresso delle infrastrutture, ma va cambiata l'unità di misura per valutarli. Questa non può più essere un PIL che non tenga conto del benessere dell'uomo e dell'ambiente che lo ospita, e non può più prescindere dal far preferire sviluppo imprenditoriale e scelte politiche che si muovano nei confini della sostenibilità.

■ Bibliografia

- (1) Cooke WE. Br Med J (1924) Jul 26;2(3317):147-0.
- Lynch, K. M., Smith, W. A. (1935). Amer. J. Cancer, 24, 56.
- (3) Boemke, F. (1953). Med. Mschr., 7, 77.
- (4) Hueper, W. C. (1952). Proceedings of the Seventh Saranac Symposium.
- (5) Alderson J, Pearsall TJ. Med Chir Trans. (1839):22:82-94.
- (6) Ormrod F.Br Med J. (1893) Jun 17;1: 1694



4

'AMIANTO: DAPPRIMA MERAVIGLIOSO E POI MALVAGIO

David Gee° e Morris Greenberg°°

 Senior Advisor Science, Policy and Emerging Issue, European Environment Agency (EEA)
 Former member of the Environmental Toxicology Unit, UK Department of Health

L'articolo è tratto dalla monografia dell'Agenzia Europea dell'Ambiente (EEA): "Lezioni tardive nonostante allarmi precoci: il principio di precauzione 1896-2000". La traduzione è a cura del Dott. Carlo Doroldi dell'Associazione Medici per l'Ambiente di Treviso. L'EEA, su richiesta del Direttore Responsabile de "Il Cesalpino", ha concesso ufficialmente l'autorizzazione alla pubblicazione, su questa Rivista, del prestigioso lavoro. La Redazione ringrazia vivamente EEA ed il Dott. Carlo Doroldi.

'Guardando indietro alla luce delle conoscenze attuali, è impossibile non sentire come siano state miseramente mancate le opportunità di scoprire e prevenire le patologie da amianto.' Thomas Legge, ex Capo Ispettore delle Industrie, in Malattie Professionali, 1934.

Introduzione

I 20 maggio 2000, è stato assegnato un risarcimento di 1.15 milioni di sterline alla famiglia di un affermato chirurgo ospedaliero britannico morto a 47 anni di mesotelioma, un cancro da amianto. La malattia era stata causata dall'esposizione alla polvere di amianto 'blu' rilasciata dal deterioramento degli isolanti delle tubazioni nei sotterranei del Middlesex Hospital di Londra, dove il chirurgo aveva lavorato per quattro anni, prima come studente e poi come tirocinante, nel periodo 1966-73 (British Medical Journal, 2000). L'amianto è la principale causa del mesotelioma. Oggi si stima che, nell'Unione Europea (UE), nei prossimi 35 anni, si verificheranno all'incirca 250000 casi di mesotelioma, un tumore che solitamente conduce a morte entro un anno (Peto, 1999). Dal momento che l'amianto causa anche il cancro del polmone il conto totale potrebbe essere di circa 250000 - 400000 morti, includendo anche i casi dovuti ad asbestosi, un'altra malattia polmonare, che è stata la prima ad essere associata all'esposizione all'amianto. La Figura 5.1. mostra il picco delle importazioni di amianto in Gran Bretagna, seguito, dopo circa 50 - 60 anni, dal picco atteso di mesoteliomi.

Novant'anni prima di questo caso di esposizione ambientale nell'ospedale londinese, nel 1879, una nuova minaccia alla salute pubblica mondiale si era

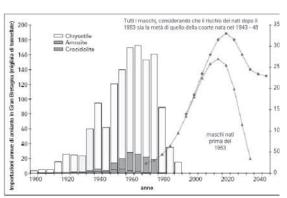


Figura 5.1. Importazioni di amianto e morti attese per mesotelioma, Gran Bretagna (Peto, 1999)

originata con l'estrazione mineraria del crisotile, l'amianto 'bianco', a Thetford, in Canada. Alcuni anni dopo altri due tipi di amianto, il 'blu' (crocidolite) e il 'bruno' (amosite), cominciarono ad essere estratti in Australia, Russia, Sud Africa ed in altri paesi, e la produzione annuale complessiva di amianto crebbe fino a 2 milioni di tonnellate nel 1998. Le importazioni nell'UE raggiunsero il picco alla metà degli anni '70 e sono rimaste al di sopra di 800000 tonnellate/anno fino al 1980, per poi precipitare a 100000 tonnellate nel 1993.

Oggi una pesante eredità di costi sanitari e di contaminazione ambientale grava sia sui paesi produttori che su quelli utilizzatori, e l'amianto viene ancora utilizzato, prevalentemente nei paesi in via di sviluppo.

Questo capitolo fa il punto principalmente su quanto accaduto in Gran Bretagna, ma le vicende dell'amianto sono simili in Francia, Germania, Italia, Scandinavia e Stati Uniti (Castleman, 1996), così come nei principali paesi estrattori Australia, Canada, Russia e Sud Africa. Queste vicende si ripetono ora, pur con qualche differenza, in Asia, Africa e Sud America.

Le prime segnalazioni del pericolo dell'asbestosi ed alcuni dei provvedimenti conseguenti

ei primi 20 anni di estrazione mineraria dell'amianto vennero sviluppati oltre 100 prodotti realizzati con questo 'magico minerale', ma cominciarono pure a comparire le prime segnalazioni di malattie gravi.

La prima segnalazione del pericolo per la salute causato dal lavorare
con l'amianto si deve a Lucy Deane,
una delle prime donne ispettori del lavoro in Gran Bretagna. Nel 1898 Deane incluse la lavorazione dell'amianto tra le quattro esposizioni lavorative a polveri che erano state sorvegliate quell'anno, 'a causa della loro facilmente dimostrabile pericolosità per la
salute dei lavoratori e dei casi accertati di danno all'albero bronchiale ed ai
polmoni che può essere clinicamente
attribuibile all'occupazione lavorativa
dei pazienti'.

Continuava poi osservando che: 'tali effetti dannosi hanno anche indotto all'esame microscopico della polvere di amianto da parte dell'Ispettore Medico di Sua Maestà. Si evidenziava chiaramente che tali particelle avevano forma dentellata e tagliente come le schegge di vetro e che, quando potevano sollevarsi e rimanere sospese nell'aria di una stanza, qualsiasi ne fosse la quantità, avevano effetti dannosi, come era prevedibile.' (Deane 1898) Nel 1909 e nel 1910 seguirono due osservazioni analoghe da parte di ispettrici del lavoro: vennero pubblicate nelle relazioni annuali dell'Ispettore Capo delle Industrie di Sua Maestà, che erano documenti largamente diffusi tra i governanti ed i politici.

Le osservazioni di queste semplici professioniste potrebbero non essere state considerate come un 'parere di esperti'; comunque si trattava di osservatrici competenti, le cui argomentazioni nel campo delle malattie occupazionali avrebbero fatto onore ad un ricercatore. Le loro relazioni non vennero confutate, ma semplicemente ignorate.

Un anno dopo la segnalazione di Lucy Deane, il dottor Montague Murray del Charing Cross Hospital di Londra osservò in un maschio di 33 anni il primo caso segnalato di malattia polmonare attribuita all'inalazione di polvere di amianto: 'Lavorava da circa 14 anni, i primi dieci passati nella cosiddetta cardatura, che lui diceva essere la mansione più pericolosa. Dichiarò di essere l'unico sopravvissuto delle dieci persone che lì lavoravano al suo arrivo. Di guesto fatto non ho altra prova che la sua testimonianza. Affermò che tutti erano morti intorno all'età di 30 anni.' (Murray, 1906)

Nel 1906 questa osservazione fu portata all'attenzione della Commissione del governo britannico incaricata degli indennizzi per le malattie professionali. Lo stesso anno, in Francia, un Ispettore del lavoro segnalò una cinquantina di morti tra le lavoratrici tessili dell'amianto (Auribault, 1906). Veniva trattata la natura dell'amianto, la sua lavorazione e gli utilizzi, la sicurezza ed i rischi dei processi di filatura e tessitura, ed i progetti di dispositivi per abbattere le polveri alla fonte. Anch'esso venne largamente ignorato; comunque, circa 90 anni più tardi, fu la messa al bando dell'amianto in Francia che portò all'importante sentenza dell'Organizzazione Mondiale del Commercio (WTO) del 1999, discussa più avanti.

Il rapporto francese fornì la conferma delle osservazioni precedenti delle ispettrici britanniche. Tuttavia, l'indagine governativa britannica del 1906 non incluse l'amianto tra le cause di malattia professionale. Il Dr. Murray aveva dichiarato come prova a discarico che: 'oggi si sente che si fanno grandi sforzi per prevenire l'inalazione delle polveri, tant'è che è improbabile che la malattia si verifichi ancora come prima.' (Murray, 1906)

Ciò può avere influenzato la commissione. Tuttavia, non si cercò di verificare le parole del paziente del Dr. Murray a proposito della morte dei suoi 9 compagni di lavoro, né si fecero indagini sui lavoratori ancora viventi di quella fabbrica, nonostante Lucy Deane avesse proposto le appropriate indagine di mortalità.

Il punto di vista del Dr. Murray secondo cui 'l'assenza di prova di danno'

equivale a 'prova di assenza di danno' è un primo esempio di un frequente errore che ha consentito di considerare inizialmente innocue molte sostanze pericolose ('falsi negativi').

Altre prove dei rischi dell'amianto furono evidenziate nei lavoratori nel 1910 (Collis, 1911) ed in pioneristici esperimenti di esposizione alla polvere sui ratti nel 1911 (Merewether e Price, 1930); queste ricerche vennero successivamente ritenute 'ragionevoli motivi di sospetto che l'inalazione massiva di polveri di amianto fosse in qualche misura dannosa', tanto che il Dipartimento dell'Industria esercitò pressioni per l'installazione di sistemi di ventilazione contro le polveri (Merewether, 1933). Tuttavia le seguenti inchieste del Dipartimento dell'Industria del 1912 e del 1917 non ritennero le prove tali da giustificare ulteriori provvedimenti. Nel frattempo, negli Stati Uniti e in Canada, le compagnie di assicurazione, già nel 1918, avevano prove di patologia da amianto, sufficienti per rifiutare la copertura assicurativa dei lavoratori dell'amianto 'a causa della verosimile pericolosità delle condizioni di lavoro nell'industria' (Hoffman, 1918). Purtroppo questo tempestivo intervento precauzionale venne successivamente tralasciato, cosicché i costi causati dall'amianto procurarono agli assicuratori statunitensi un enorme danno negli anni '90. Nel 1924 a Rochdale, sede sin dal 1880 della fabbrica di amianto Turner Brothers, ci fu la prima autopsia legale su di un lavoratore dell'amianto. Il medico locale, Dr. Joss, aveva attribuito la morte di Nellie Kershaw ad avvelenamento da amianto e dichiarò anche di osservarne 10-12 casi l'anno. La diagnosi venne confermata dal patologo, Dr. W. Cooke, che pubblicò il caso (Cooke, 1924 e 1927). A Leeds, sede di un altro stabilimento della Turner Brothers, un medico locale aveva rilevato abbastanza casi di malattia da amianto da farne una tesi di dottorato (Grieve, 1927). Al 1930, tra i lavoratori di questi due stabilimenti, c'erano state almeno 12 morti in cui l'asbestosi era riportata come causa principale o concausa di morte (Tweedale, 2000). In alcuni casi la tubercolosi, lo scompenso cardiaco e la polmonite avevano compli-



cato la diagnosi, cosa che continuò ad

avvenire dei successivi decenni.

Tuttavia, la combinazione di alcune di queste evidenze scientifiche e di altre due segnalazioni nella letteratura medica del 1928 (Simpson, 1928; Seiler, 1928), a proposito di 4 casi in Sud Africa, stimolò un'importante inchiesta governativa sugli effetti della polvere di amianto, condotta dal dott. Merewether, Ispettore Medico delle Industrie, e C. W. Price, ispettore di fabbrica e pioniere nel monitoraggio e controllo delle polveri. Questo primo studio sulle condizioni dei lavoratori dell'amianto rilevò che il 66% di coloro che vi lavoravano da 20 o più anni era affetto da asbestosi, rispetto a nessuno degli occupati da meno di 4 anni, con una media del 25% dei 363 lavoratori studiati. (Merewether e Price, 1930). Era probabilmente una stima in difetto perché erano stati considerati solo gli attuali occupati, escludendo quelli che avevano abbandonato il lavoro per motivi di salute. Tuttavia questi risultati portarono, nel 1931, alla prima normativa al mondo in tema di controllo delle polveri di amianto, sorveglianza sanitaria ed indennizzi. Tali normative sono poi rimaste sostanzialmente inalterate (e quindi anche non rafforzate) fino al 1969, quando sono state introdotte nuove normative in Gran Bretagna.

Le prime segnalazioni di tumori causati dall'amianto

urante il Congresso dei Sindacati (TUC) del 1932, il ricercatore indipendente Ronald Tage richiamò l'attenzione su tre casi di asbestosi complicata da cancro osservati presso la Cape Asbestos Company di Barking, Londra, (Greenberg, 1993). Segnalazioni di cancro polmonare associato all'amianto apparvero negli anni '30 e '40 nella letteratura medica di Stati Uniti, Germania e Regno Unito (Lynch e Smith, 1935; Gloyne, 1935; Wedler, 1943; Heuper, 1942), compreso anche il rapporto dell'Ispettore Capo delle Industrie del 1938. Nel 1938, quando il cancro del polmone aveva una prevalenza molto minore, le autorità tedesche erano convinte del nesso causale dell'associazione, e, nel 1943, il cancro da amianto divenne una malattia professionale indennizzabile. Nei decenni successivi il sovrapporsi del cancro polmonare da fumo ha poi reso il nesso con l'amianto molto più difficile da provare.

Il rapporto annuale dell'Ispettore Capo delle Industrie del 1949 segnalava un elevato tasso di cancro polmonare rilevato all'autopsia di casi di asbestosi e l'industria era in possesso di 2 ricerche statunitensi non pubblicate in cui si dimostrava un eccesso di cancri dell'apparato respiratorio nei topi. (Scheper, 1995). Tre studi 'interni' sulla mortalità per cancro nel distretto di Rochdale non avevano dimostrato cancro del polmone nei lavoratori dell'amianto (Knox, 1952 e 1964), ma il medico della industria ammise di non avere competenza statistica (Tweedale, 2000, p. 148). Nel 1953 la Turner Brothers chiese a Richard Doll, un epidemiologo indipendente, di studiare la mortalità dei lavoratori dell'amianto di Rochdale: egli rilevò un rischio di cancro polmonare nel personale esposto all'amianto per almeno 20 anni ben 10 volte superiore a quello atteso nella popolazione generale. Nonostante i tentativi di insabbiamento da parte dei dirigenti della Turner questi risultati vennero pubblicati (Doll, 1955). Furono tuttavia necessari altri 30 anni prima che il governo considerasse il cancro polmonare indotto dall'amianto una malattia professionale indennizzabile, per giunta solo quando associata all'asbestosi. Ciò è stato in parte causato dal fatto che gli studi successivi vennero progressivamente complicati dall'aumento del cancro polmonare da fumo, che Doll stesso aveva evidenziato in uno studio sui medici britannici del 1955.

I successivi studi condotti sui lavoratori dell'amianto documentarono che la combinazione dei due carcinogeni. fumo di sigaretta ed amianto, moltiplicava i rischi: l'amianto da solo aumentava di 5 volte il rischio di cancro polmonare, il fumo da solo di 10 volte, ma la combinazione dei due aumentava il rischio non già di 15 volte (come per un effetto additivo) bensì di oltre 50 volte, con un effetto quindi di tipo moltiplicativo o sinergico. (Hammond, 1979). L'associazione di fumo e radiazioni dell'uranio e di altri minerali ha un simile effetto sinergico nei lavoratori esposti a radiazioni (Archer, 1973).

Come in tutti gli altri studi di esposizione umana all'amianto solo un numero relativamente piccolo dei lavoratori studiati avevano lavorato nelle 'nuove condizioni' di migliorato controllo delle polveri realizzatesi nei 20-25 anni necessari per la comparsa del cancro del polmone; ciò rendeva impossibile stimare il rischio presente nel 1955 se non dopo un nuovo periodo di osservazione di molti anni, quando, di nuovo, con l'ulteriore miglioramento del controllo delle polveri, sarebbe stato impossibile stimare il nuovo rischio. Questo problema, che potremmo chiamare 'carenza di dati generata dalla lunga latenza' ('latency lacuna'), caratteristico di tutti i rischi con lungo periodo di latenza ed in condizioni di cambiamento tecnologico, è una delle cause principali per cui le azioni preventive sono spesso prese troppo tardi.

Prime terrificanti segnalazioni di mesotelioma

asi di mesotelioma, un tumore dei ce e dell'addome, solitamente molto raro, erano stati osservati, in associazione all'esposizione all'amianto, negli anni '40 e '50, ma solo nel 1955 il dr. Sleggs, un medico locale in Sud Africa, osservò un certo numero di questi rari tumori nelle aree di estrazione dell'amianto e ne inviò alcuni ad un patologo, il dottor Wagner. Fu stabilita l'associazione con l'amianto ed essi andarono in giro per le aree minerarie cercando di ricostruire la storia di esposizione all'amianto dei deceduti intervistando colleghi di lavoro e familiari. Su 47 casi di mesotelioma essi identificarono una precedente esposizione all'amianto in tutti i casi fatto salvo due: in molti casi si trattava di un'esposizione ambientale, come quella di bambini esposti mentre giocavano nelle discariche di scorie. I loro risultati furono pubblicati nel 1960 (Wagner et al., 1960).

Si trattava di acquisizioni terrificanti: l'esposizione necessaria per causare il mesotelioma sembrava essere dell'ordine di mesi, mentre per la maggior parte dei casi di cancro del polmone ed asbestosi pareva necessaria un'esposizione di 10 o più anni alla polvere di amianto. Il periodo di

latenza tra la prima esposizione ed il mesotelioma era di circa 40 anni, mentre era di 20–25 anni per il cancro polmonare.

Il lavoro di Wagner fornì la prova di un'associazione molto forte tra amianto e mesotelioma e, dal 1964, la maggior parte degli esperti accettava che si trattasse di un nesso causale, sulla base soprattutto degli studi del dr. Selikoff negli Stati Uniti e del dr. Newhouse in Gran Bretagna. Entrambi avevano lavorato in modo indipendente dalle industrie, utilizzando i dati dei casi registrati dai sindacati e dagli ospedali.

Selikoff aveva osservato che 15 dei 17 pazienti provenienti dal medesimo impianto di fabbricazione dell'amianto soffrivano di patologie da amianto, ma, poiché gli era stato rifiutato l'accesso ai documenti dell'industria, utilizzò allora la documentazione dei sindacati dimostrando che i lavoratori che utilizzavano manufatti di amianto. come i materiali isolanti, erano ancora a maggior rischio rispetto ai lavoratori degli impianti di produzione: dei 392 lavoratori con 20 anni o più di esposizione all'amianto, 339 avevano l'asbestosi. Il tasso di cancro del polmone era sette volte superiore al normale ed un certo numero avevano il mesotelioma (Selikoff et al., 1964). L'eccesso di cancro al polmone diveniva statisticamente significativo solo dopo 25 anni di follow-up dei lavoratori e ciò illustra bene i gravi limiti degli studi che negano la cancerogenicità: essi hanno una bassissima capacità di identificare i tumori con lungo periodo di latenza, a meno che non si realizzi un followup di 20 – 30 anni.

Selikoff venne definito 'una piaga fastidiosa' da un rappresentante dell'Asbestos Textile Institute (Tweedale, 2000, p. 183, nota 17). In modo analogo l'ex Ispettore Medico Capo delle Industrie, Dr. Legge, scriveva nel 1932 alla TUC, in qualità di loro consulente medico, che Ronald Tage avrebbe potuto essere 'messo a tacere' col pagamento di una piccola somma (Greenberg, 1993).

La pratica di attaccare chi mette in risalto nuovi pericoli è stata ben illustrata da Ibsen nella sua commedia, *Un nemico del popolo* (1882), in cui il medico locale denuncia un pericolo per la salute che, se pienamente riconosciuto, metterebbe in pericolo l'economia del paese: allora egli passa da eroe popolare a nemico pubblico, man mano che le implicazioni economiche delle sue osservazioni vengono riconosciute dal sindaco, dai media e dalla maggioranza dei cittadini.

Newhouse utilizzò i vecchi referti delle autopsie raccolte dal London Hospital tra il 1917 e il 1964 e dimostrò che, dei 76 casi di mesotelioma, più della metà avevano avuto un'esposizione professionale o domestica (conviventi di lavoratori dell'amianto); degli altri, un terzo aveva vissuto entro mezzo miglio dallo stabilimento della Cape (Newhouse e Thompson, 1965). Dovevano passare 30 anni perché i bambini esposti all'amianto nelle vicinanze degli impianti e poi ammalatisi di mesotelioma divenissero il primo caso vittorioso in una causa di risarcimento per esposizione ambientale contro la Turner Brothers in Gran Bretagna (Tweedale, 2000, p. 272).

Nell' ottobre 1964 sia Newhouse che Selikoff presentarono i loro risultati in un congresso organizzato dalla Accademia delle Scienze di New York. Venne anche presentato uno studio del gruppo di Doll sui lavoratori provenienti dai reparti 'sanificati' dello stabilimento di Rochdale, a sostegno della tesi che 'è possibile che gli specifici rischi professionali siano stati completamente eliminati', probabilmente un altro esempio di quella 'latency lacuna' (carenza di dati causata dalla lunga latenza). (Knox et al., 1965) Ma né Selikoff né il Dipartimento dell'Industria britannico avevano evidenziato un'analoga riduzione dei tassi di malattia, principalmente perché avevano preso in considerazione anche i casi di esposizione massiva negli utilizzatori e non già solo nei fabbricatori di amianto, in cui l'esposizione era relativamente ridotta, almeno nelle zone 'sanificate' degli stabilimenti di produzione.

Questa incapacità di prendere in considerazione il peggiore degli ipotetici scenari di esposizione all'amianto è stata una delle ragioni per il ritardo e l'inadeguatezza delle soluzioni al problema. Julian Peto, esperto delle neoplasie da amianto, ha definito 'uno stupido errore' aver focalizzato gli

studi sulla cancerogenicità dell'amianto sulle industrie produttrici invece che sugli utilizzatori. (Peto, 1998).

Questa opinione è stata condivisa da Johns Manville, ex direttore della più grande società dell'amianto al mondo, durante la disamina del perché, nel 1982, a profitti ancora elevati, venne presentata istanza di fallimento per affrontare le cause legali per inquinamento da amianto. Egli ha sostenuto che la ricerca medica, una comunicazione puntuale, avvertimenti insistenti ed un rigoroso programma di riduzione della polvere 'avrebbero potuto salvare delle vite e, probabilmente, gli azionisti, l'industria e, per quel che conta, anche il prodotto' (Sells, 1994).

Provvedimenti ed inadempienze da parte delle autorità regolatorie e di altri soggetti

e norme sull'amianto del 1931 vennero applicate solo parzialmente, portando a due sole incriminazioni tra il 1931 e il 1968 (Dalton, 1979). Esse poi si limitavano solo a alcuni processi della fase di produzione e trascuravano le ben più pericolose attività di utilizzazione. Tuttavia, la questione della pericolosità dell'amianto non venne oscurata.

Dal 1964 al 1975 i media tennero alta l'attenzione sull'amianto, sia negli Stati Uniti che in Gran Bretagna (Sunday Times, 1965). Il programma della ITV *II Mondo in Azione* del 1971, e quello della BBC *L'Orizzonte* del 1975, trattavano della situazione allo stabilimento della Cape ad Acre Mill, nello Yorkshire, in Gran Bretagna, e stimolarono l'intervento delle autorità, per esempio la relazione parlamentare del Difensore civico a favore di un inasprimento delle disposizione sull'amianto in fabbrica. Questa inchiesta venne promossa dal deputato locale Max Madden, che aveva presentato una denuncia ufficiale per la mancata applicazione della normativa del 1931. La relazione era molto critica nei confronti degli ispettori del lavoro. Il governo rispose, nel 1976, con una commissione d'inchiesta governativa, la Commissione Simpson. Nel frattempo le normative del 1931 era state aggiornate nel 1969, con la graduale in-



troduzione del limite di esposizione all'amianto in fabbrica a 2 milioni di fibre per metro cubo (mc) di aria.

Purtroppo questi limiti non tenevano conto del rischio di cancro del polmone e di mesotelioma. Successivamente, negli atti della commissione Simpson, Julian Peto criticò fortemente questi limiti, che si associavano ad una elevata incidenza di asbestosi (10 % dei lavoratori così esposti) (Peto, 1978).

Nel 1979 la Relazione Simpson così raccomandava: messa al bando dell'amianto 'blu', che era già stato ritirato dall'industria; divieto della polverizzazione degli isolanti, anch'esso già largamente abbandonato; rilascio di una licenza apposita alle imprese di rimozione dell'amianto; riduzione del limite di esposizione a 1 milione di fibre/mc (o 1 fibra per millilitro) entro il 1980 per l'amianto 'bianco', con l'obiettivo di 0.5 milioni di fibre/mc (0.5 f/ml) per l'asbesto 'bruno', ritenuto più pericoloso. Una fibra visibile di amianto ha circa il diametro di un capello, 40 microns, ed è composta da un fascio di circa 2 milioni di fibrille che possono essere rilasciate per abrasione o anche nel corso dei processi fisiologici dell'organismo (Selikoff e Lee, 1978). Per monitorare accuratamente la presenza di tali fibrille nell'aria o nei tessuti è necessaria la microscopia elettronica.

C'era e c'è ancora controversia scientifica sul potenziale di causare l'asbestosi e la cancerogenicità dei 3 tipi di amianto: il bianco viene solitamente considerato meno pericoloso del blu e del bruno. Sin dal 1986, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito che tutti e tre i tipi sono cancerogeni e, come accade con le altre sostanze cancerogene, per nessuno di essi esiste un livello di esposizione che possa essere considerato innocuo.

Non c'era alcun limite di esposizione per la tutela della popolazione dall'esposizione alle polveri di amianto nell'aria fino alla fine degli anni '80, quando l'Health and Safety Executive britannico raccomandò di utilizzare come limite quanto rilevabile con il metodo standard di monitoraggio, la microscopia ottica (100000 fibre/mc o

0,1 f/ml).

Nel 1982, la Yorkshire TV mise in onda in prima serata un documentario di due ore, protagonista Alice Jefferson, una 47enne che aveva contratto il mesotelioma per aver lavorato alcuni mesi allo stabilimento Acre Mill della Cape. Alice, Una Lotta per Vivere, ebbe un impatto immediato, anche se alcuni, come Sir Richard Doll, criticarono la trasmissione perché non scientifica e sentimentale. Il governo fece seguito al programma rendendo esecutive le raccomandazioni della Commissione Simpson e, nel 1984, introducendo una normativa per le autorizzazioni in tema di amianto ed un ulteriore abbassamento dei limiti di esposizione a 0,5 milioni di fibre/ mc (0,5 f/ml) per l'amianto bianco e 0,2 milioni di fibre/mc (0,2 f/ml) per l'amianto bruno; venne anche introdotto un sistema non obbligatorio di etichettatura per alcuni usi.

Continue sollecitazioni per ulteriori miglioramenti sono giunte dai parlamentari locali, dai sindacati e dai rappresentanti delle vittime, come la vedova dell'amianto, Nancy Tait, che ha aiutato a scoprire come gli accordi di indennizzo della Turner Brothers, a titolo di esempio 1 sterlina a settimana per le vedove dei lavoratori affetti da asbestosi, fossero rimasti sostanzialmente invariati dagli anni '30. Il suo lavoro ha aiutato a costringere la Turner Brothers ad aumentare le cifre di indennizzo.

Nel 1987 vennero introdotte nuove norme, ulteriormente inasprite nel 1989. Nel 1998 il governo britannico ha approvato la messa al bando di ogni forma di amianto entro 12 mesi, in accordo con la messa al bando dell'Unione Europea, esecutiva entro il 2005. Contro i divieti di Francia ed UE il Canada ha presentato una denuncia al WTO per ostacolo al libero commercio, ma esso è stato respinto dal Comitato per le Controversie del WTO. Il Canada ha fatto ricorso all'Organo di Appello del WTO, che si è pronunciato in favore di Francia ed UE (vedi riquadro 5.1.)

Uno dei consulenti scientifici del caso amianto al WTO ha criticato le procedure adottate nel trattare questioni così complesse dal punto di vista scientifico e tecnologico (Castleman, 2001).

Riquadro 5.1.

Sostegno del WTO alla messa al bando dell'amianto da parte di Francia ed UE.

Nel 1997 la Francia ha bandito ogni forma di amianto al fine di tutelare la salute dei lavoratori e dei consumatori. I prodotti a base di amianto 'bianco' già in uso possono essere esentati in via eccezionale, temporanea e rivalutata di anno in anno, in assenza di valide alternative che presentino un minor rischio per la salute dei lavoratori. Il Canada ha fatto ricorso al WTO, ma questo si è pronunciato a favore della Francia nel settembre 2000 (WTO, 2000). Il Canada si è appellato all'Organo di Appello del WTO e l'UE ha presentato contrappello a sostegno delle conclusioni principali del Comitato e per richiedere la correzione di alcune valutazioni e conclusioni. Gli Stati Uniti hanno presentato appello contro il giudizio del Comitato secondo cui le fibre di vetro sono cancerogene alla pari dell'amianto. Ad inizio 2001 l'Organo di Appello ha rilasciato una relazione (WTO, 2001), da cui derivano alcuni punti fermi, che hanno implicazioni anche nel caso di altri agenti pericolosi:

- tutte le forme di amianto ('bianco', 'bruno' e 'blu') sono cancerogene;
- non si conosce una soglia di sicurezza per questa sostanza cancerogena;
- il rischio dei prodotti che contengono amianto 'bianco' si fonda su dati che 'tendono' a dimostrare un rischio piuttosto che ad escluderlo;
- i lavoratori che manipolano prodotti contenenti amianto, come ad esempio i lavoratori edili e quelli che lavorano con le guarnizioni dei freni, sono a rischio;
- il WTO non richiede ai paesi di fornire una valutazione quantitativa del rischio: sono sufficienti dati qualitativi;
- i paesi possono basare le loro normative in tema di tutela di salute e ambiente su delle opinioni scientifiche qualificate e rispettate

anche se espresse da una minoranza degli scienziati: 'nel varare una politica sanitaria gli Stati non sono obbligati a seguire automaticamente quella che, in un dato momento, può costituire l'opinione scientifica maggioritaria' (p. 64). Ciò significa che il Comitato del WTO non deve necessariamente fondare la sua decisione su di un'evidenza scientifica 'quantitativamente preponderante', bensì anche su di un livello minore di prove;

- non è stata dimostrata l'efficienza dell'utilizzo 'controllato' dei prodotti dell'amianto ed il rischio residuo per i lavoratori rimarrebbe ancora significativo; questa modalità di gestione del rischio non è adeguata a tutelare la salute dei lavoratori, e quindi non era una soluzione alternativa ragionevole alla messa al bando dell'amianto;
- il WTO ha elaborato quattro criteri per valutare l'adeguatezza dei sostituti dell'amianto, come la fibra di vetro; tra di essi le proprietà e gli usi finali del materiale, le preferenze e le abitudini dei consumatori. Sulla base di tali criteri l'Organo di Appello ha stabilito che il Comitato aveva sbagliato a considerare i prodotti di fibra di vetro come 'prodotti assimilabili': non lo erano soprattuto perché non sono altrettanto cancerogeni.

Nel frattempo, in Gran Bretagna, il tasso di mortalità per mesotelioma e cancro polmonare attribuibili all'amianto è stimato intorno a 3000 morti l'anno ed in aumento (Health and Safety Commission, 1994-95) (vedi Figura 5.1.). Nonostante la mole delle ricerche, rimangono da chiarire molte domande sui meccanismi biologici e la relazione dose-risposta, a riprova dello scarso impatto che ulteriori ricerche potranno avere sulla malattia.

Vantaggi e svantaggi dei provvedimenti e delle inadempienze

Va oltre lo scopo di questo studio fornire una valutazione dettagliata dei costi e dei profitti della vicenda dell'amianto (vedi Castleman, 1996, p. 8-9). Tuttavia alcune cifre esemplificative daranno le dimensioni del problema. A livello di imprese, nel 1994, la Turner Brothers stipulò accordi per risarcimenti fino a 1 miliardo di sterline. Gli assicuratori dei Lloyd's di Londra fronteggiarono un quasi disastro all'inizio degli anni '90 a causa delle cause negli Stati Uniti, molte delle quali per risarcimento di danni alla salute e costi di bonifica.

Se le vite umane vengono valutate 1 milione di euro ciascuna, come accade comunemente nelle cause automobilistiche, i costi per i circa 400000 morti per cancro da amianto, attesi in Europa nei prossimi decenni, ammontano a 400 miliardi di euro. I costi umani, invece, in termini di sofferenza, non sono calcolabili. La rimozione in sicurezza dell'amianto dagli edifici da demolire costerà altri miliardi. Una maggior tempestività nel prendere provvedimenti per ridurre l'esposizione all'amianto avrebbe potuto evitare molti di questi costi.

Una esemplificazione olandese di alcuni potenziali risparmi ottenibili anticipando i provvedimenti di riduzione del rischio ha stimato che la messa al bando nel 1965, quando il nesso col mesotelioma era largamente accettato, anziché nel 1993, avrebbe risparmiato in quel paese circa 34000 vittime e spese per edilizia ed indennizzi per 41 miliardi di fiorini. Queste cifre vanno confrontate alle 52600 vittime e ai 67 miliardi di fiorini previsti, per il periodo 1969-2030, dal Ministero olandese della Sanità e della Sicurezza Sociale (Heerings, 1999). Negli Stati Uniti gli accordi di indennizzo per l'amianto hanno raggiunto i 2 miliardi di dollari, circa la metà a carico dei Llovd's.

D'altra parte l'amianto ha portato alcuni benefici, anche in termini di occupazione. Nel 1919 si stimava che gli incendi nei teatri nel periodo 1870-1890, avessero causato 2216 morti, il 95% dei quali evitabili utilizzando una coibentazione tagliafuoco di amianto (Summers, 1919). L'isolamento delle caldaie con l'amianto faceva risparmiare energia e le guarnizioni dei freni in amianto salvavano vite, anche se la conseguente maggior velocità dei veicoli complica questa valutazione. Nel 1967 la rivista medica britannica Lancet sostenne che 'sarebbe assurdo mettere fuorilegge questo prezioso e spesso insostituibile materiale in tutte le circostanze (dal momento che) l'amianto può salvare più vite
di quante possa eventualmente metterne in pericolo' (*Lancet*, 1967). A
prescindere dalla grossolana sottovalutazione degli effetti sulla salute
dell'amianto, tema di loro certa competenza, la sostituibilità dell'amianto
è questione economica e tecnologica, in cui i medici non sono granché
qualificati; non venivano portate prove sostanziali della presunta 'insostituibilità' dell'amianto.

Materiali sostitutivi dell'amianto per la maggior parte degli utilizzi erano disponibili dagli anni '70 e, in alcuni casi, da molto prima - molte raffinerie di petrolio degli Stati Uniti utilizzavano isolamenti in lana di roccia negli anni '40 e '50 (Castleman, 1996, pp. 456-457). La lentezza della diffusione dei sostituti dell'amianto è stata in parte causata dai cartelli industriali che lavoravano per inibirne la diffusione (Castleman, 1996, pp.34-38), e, in parte, anche dal fatto che il prezzo di mercato dell'amianto era molto inferiore al suo costo complessivo di produzione, ma anche sanitario ed ambientale. L'ignorare i costi sanitari ed ambientali nel costo di mercato è una causa del ritardo nella sostituzione dei materiali pericolosi.

L'amianto ha generato molti posti di lavoro, grandi profitti ed alti dividendi. I profitti della Turner Brothers aumentarono grandemente dopo il 1947, con un picco nel 1965 di quasi 9 milioni di sterline (Tweedale, 2000, p. 9). Questi profitti vennero poco toccati dai costi delle malattie e della contaminazione ambientale causate dall'amianto; tali costi vennero 'esternalizzati' sui lavoratori malati, le loro famiglie, il servizio sanitario, le compagnie assicurative ed i proprietari degli edifici.

Un risultato spesso ignorato ma significativo, anche se in termini non economici, dei processi di risarcimento legati all'amianto è che spesso questi svelano le contraddizioni tra le dichiarazioni delle imprese e le azioni poi intraprese per ridurre i pericoli dell'amianto (Castleman, 1996).

Quali sono le lezioni della vicenda dell'amianto ?

'amianto ci fornisce molte lezioni che sono applicabili a numerosi altri casi di sostanze ed attività pericolose nel lungo termine.

- 1. Le esperienze delle vittime, della gente comune e di 'osservatori competenti', come gli ispettori di fabbrica ed i medici di famiglia, dovrebbero essere prese in seria considerazione dalle autorità, e condurre ad appropriati approfondimenti. Esse possono anticipare anche di molti anni le opinioni degli esperti scientifici.
- 2. Le prime segnalazioni degli anni 1898 - 1906 in Gran Bretagna e Francia non furono seguite da quella sorveglianza della salute e dell'esposizione alla polvere dei lavoratori che avrebbe contribuito a rafforzare l'opinione della necessità di più severi controlli sui livelli di polvere. Ancora oggi i maggiori epidemiologi dell'amianto concludono: 'È un peccato che l'evoluzione dell'epidemia di mesotelioma da amianto, assai più grave degli effetti combinati di tutti gli altri noti agenti cancerogeni professionali industriali, non possa essere adeguatamente monitorata.' (Peto, 1999)
 - Il monitoraggio sanitario ed ambientale a lungo termine mal si accorda con gli interessi a breve termine di chicchessia e quindi richiede apposite disposizioni statali per poter rispondere ai bisogni a lungo termine della società.
- 3. Le leggi britanniche del 1931-32 in materia di prevenzione ed indennizzi non vennero adeguatamente applicate e le sanzioni previste erano irrisorie, secondo un paradigma che si è poi ripetuto nella lunga vicenda dell'amianto.
- 4. Se i primi allarmi fossero stati ascoltati e fossero state adottate migliori misure di controllo, sia prima del 1930, come hanno rilevato il dottor Legge, Ispettore Capo delle Industrie, e anche altri (Greenberg, 1994; Bartrip, 1931), o negli anni '50 e '60, quando emersero nuovi rischi di cancro e la congiuntura economica era favorevole, allora si sarebbero evitate molte tragiche perdite. Se prima della scoperta della cancerogenicità si fossero assunti prov-

vedimenti per contenere l'asbestosi, si sarebbe per lo meno minimizzato l'impatto delle successive 'sorprese'.

In modo ancor più strategico una regolamentazione più severa dell'amianto ne avrebbe fatto lievitare il prezzo di mercato, rappresentando più esattamente i suoi costi di produzione e di utilizzo e stimolando così l'innovazione che solo tardivamente ha prodotto dei materiali sostitutivi migliori e spesso più economici ed avrebbe anche fatto avanzare la progettazione di motori ed edifici per ridurre alla fonte lo spreco di energia termica.

5. I fattori economici hanno svolto un ruolo fondamentale, come è accaduto anche per altri rischi per l'ambiente, la comunità ed i lavoratori. Tali fattori comprendono l'esigenza di profitti dei datori di lavoro e la necessità di impiego dei lavoratori, generando così un'alleanza che, nel lungo periodo, può essere nociva per i lavoratori e per la società. Quanto maggiore è la dimensione dei costi 'esternalizzati' del danno (costi non a carico delle imprese), maggiore è la probabilità che venga impedita l'azione di prevenzione. Solo se tutti i costi del danno. in termini di salute, manutenzione degli edifici e contaminazione dei siti, sono a carico degli inquinatori, secondo il principio del 'chi inquina paga', e attraverso clausole di responsabilità, regolamentazioni, tasse, ecc, è possibile che tutti i costi dell'attività economica siano sommati, permettendo così al mercato di operare in modo più efficiente. Per allineare maggiormente profitti e costi 'globali' le sanzioni per gli imprenditori devono essere commisurate anche ai costi cui costringono gli altri. Ma ciò non è facile. Difficilmente i governi possono superare potenti interessi economici, che di solito operano, come la maggior parte dei politici, nel breve periodo, ed attuare decisioni che sono nel miglior interesse di lungo periodo della società, ma sono percepiti come un aggravio dei costi immediati per i gruppi di potere. Ancora una volta sono necessari adeguati provvedimenti statali per tutelare gli interessi a lungo termine della società: una questione di governo che è ripresa negli ultimi capitoli di questo rapporto.

6. Uno dei motivi principali della mancata attuazione di misure di controllo è stata la tesi secondo cui ' i livelli attuali di esposizione alla polvere di amianto sono di gran lunga inferiori rispetto al passato e dovrebbero quindi non essere pericolosi', tesi sostenuta nel 1906 dal Dr. Murray davanti alla Commissione d'inchiesta britannica per i risarcimenti delle malattie professionali, e da allora in poi sostenuta da molti altri. Poiché intercorre un periodo di latenza di 10-40 anni tra l'esposizione all'amianto e le malattie che esso causa, dal momento in cui è provato il rischio dell'esposizione ai livelli 'attuali' sono seguiti molti anni di riduzione dei livelli di polvere, il che rende nuovamente possibile sostenere che i rischi dei nuovi 'livelli attuali' sono di molto inferiori rispetto al passato, o inesistenti. Non si può provare quale sia la verità, in un senso o nell'altro, per altri 20-40 anni. Questa 'latency lacuna' (carenza di dati causata dalla lunga latenza), comune a tutti i rischi che hanno lunga latenza, è un esempio del frequente errore di credere che 'assenza di prova di danno' significhi 'prova di assenza di danno'. Non è così.

In assenza di solide prove che i livelli attuali di esposizione ad agenti cancerogeni siano sicuri, è consigliabile applicare il principio di precauzione, e considerarli come pericolosi, soprattutto se per la malattia (o l'impatto ambientale) di esposizioni più elevate non si conosce la soglia al di sotto della quale non si verificano effetti.

Questa è una lezione fondamentale per tutti i pericoli con lungo periodo di latenza. Le particolari misure preventive poi necessarie dipenderanno dal principio di proporzionalità: i benefici attesi dalla prevenzione, compresi i 'vantaggi secondari', dovrebbe essere significativi rispetto ai costi di realizzare tale prevenzione. Questo approccio 'precauzionale' alle aree di incertezza e di ignoranza, comporterebbe anche un

cambiamento nei metodi scientifici usuali: dallo sforzo di evitare 'falsi positivi' (con consequente tendenza a produrre 'falsi negativi', come l'amianto) ad un migliore equilibrio tra falsi positivi e falsi negativi. Ciò comporterebbe i costi di porre limitazioni ad una sostanza o un'attività che in un secondo momento potrebbero rivelarsi sicuri. Tuttavia, il caso dell'amianto suggerisce fortemente che la società avrebbe tutto sommato da guadagnare, dal punto di vista etico ed economico, da un maggior bilanciamento tra falsi positivi e falsi negativi.

7. L'attuazione di misure preventive è stata anche inibita dalla 'falsa sicurezza' indotta dalla presenza di persone sopravissute ed in salute. Questo aspetto deve essere ampiamente divulgato, per evitare la diffusione di una falsa percezione di innocuità, come succede con il rischio del fumo. Questo aspetto è stato descritto per la prima volta per l'amianto da Lucy Deane, nel 1898: 'Anche quando la dannosità raggiunge proporzioni così enormi da essere essa stessa prova evidente e tragica ... c'è sempre una certa percentuale di 'lavoratori anziani' - sopravvissuti ai loro compagni - presenti in ogni industria insalubre e che ... sembrano prosperare nonostante la loro occupazione malsana. In situazioni insalubri non del tutto evidenti la prova convincente del danno attuale, consistente in statistiche comparative affidabili di mortalità o di altri indicatori sanitari, è praticamente irraggiungibile esaminando un solo determinato stabilimento, o, comunque, con i dati osservabili oggi a nostra disposizione.' (Deane, 1898).

Questa argomentazione è stata utilizzata in tutto il corso della storia dell'amianto. Ad esempio, nel 1952, il dottor Knox, medico dell'industria britannica Turner Brothers, ebbe a dire mentre visitava le miniere di amianto canadesi: 'Sono rassicurato dal fatto che molti lavoratori ultrasettantenni siano ancora in servizio, vivaci e vigorosi.' (Greenberg, 2000) Questo stesso punto di vista è stato sostenuto anche di fronte ad uno di noi autori (DG) negli

anni '80, mentre visitava gli impianti di amianto britannici, in qualità di consulente del sindacato. I lavoratori citavano quelli andati in pensione, dopo aver lavorato lì per più di 20-30 anni senza riportarne gran danno, e che si incontravano alla festa annuale dei pensionati. Essi venivano additati come prova del basso o nullo rischio dell'amianto. Questa è una falsa sicurezza perché, al contrario, erano proprio quelli che non ce l'avevano fatta ad arrivare alla festa che costituivano la prova della nocività, anche se la morte o la malattia li rendeva 'invisibili' ai lavoratori attuali. Come aveva già osservato Deane, occorreva mettere a confronto i sopravvissuti in salute con i non sopravissuti, attraverso statistiche di mortalità adeguate.

8. Occorre che, non appena viene riconosciuto un nuovo effetto dannoso, vengano istituite modalità di indennizzo rapide, economicamente sostenibili, trasparenti, con responsabilità concordate, in modo sia da incentivare la prevenzione di ulteriori danni sia di migliorare le possibilità di registrare accurate anamnesi di esposizione.

Tali modalità di indennizzo stabilite a priori si ritrovano agli inizi dell'industria nucleare quando in molti paesi è stato lo Stato ad assumersi gli eventuali futuri oneri di incidenti nucleari, almeno entro certi limiti (per esempio: in Gran Bretagna la Legge sulle Installazioni Nucleari, 1965). Esemplare è il regime di indennizzi per i tumori indotti da radiazioni stabilito dall'Ente Britannico per l'Energia Nucleare (Britannico per l'Energia Nucleare (Bri-

tish Nuclear Fuels) (vedi il capitolo Radiazioni).

- 9. Si dovrebbero prendere in considerazione i punti di vista di una vasta gamma di discipline coinvolte e mettere un freno ai cosiddetti 'esperti ignoranti'. Gli specialisti di una disciplina, per esempio la medicina, fornivano 'consulenze' in altre discipline, come il monitoraggio ed il controllo delle polveri (materia dell'igiene del lavoro e dell'ingegneria della ventilazione) o la disponibilità di prodotti sostitutivi dell'amianto. Tali pareri erano spesso erronei, ma vennero raramente messi in discussione, e questo ha contribuito ad un atteggiamento compiacente fuori luogo (Greenberg, 2000).
- 10. È necessario giocare d'anticipo su eventuali 'sorprese' e fare attenzione ai prodotti sostitutivi. Se hanno le stesse caratteristiche dell'amianto - fibre durevoli, lunghe, inalabili (diametro < 3 microns) - è probabile che siano anch'essi cancerogeni (Roller e Pott, 1998), come era stato anticipato dall'Health and Safety Executive britannico nel 1979, e successivamente confermato dallo IARC per alcune forme di fibre minerali sintetiche. Tuttavia, lana minerale e fibra di vetro sembrano essere molto meno pericolose dell'amianto, e possono essere isolanti sufficientemente efficaci senza essere così sottili e persistenti nei tessuti umani da essere cancerogeni. Per questo, qualsiasi sia il materiale utilizzato, è necessario realizzare tecniche 'pulite' di produzione ed utilizzo, che riducano al minimo

1898	L'ispettrice del lavoro britannica Lucy Deane segnala gli effetti pericolosi e nocivi delle polveri di amianto					
1906	Rapporto francese a proposito di 50 morti tra le operaie tessili dell'amianto e raccomandazione di eseguire controlli					
1911	Dagli esperimenti sui ratti 'fondati' motivi di sospetto della nocività delle polveri di amianto					
1911 e 1917	Il Dipartimento dell'Industria britannico ritiene le prove insufficienti a giustificare ulteriori provvedimenti					
1918	Negli Stati Uniti le assicurazioni rifiutano di assicurare i lavoratori dell'amianto ritenendone pericolose le condizioni di					
1930	In Gran Bretagna il Rapporto Merewether riscontra l'asbestosi nel 66 % dei lavoratori impiegati da molti anni nello stabilimento di Rochdale					
1931	In Gran Bretagna la legislazione sull'amianto fissa il controllo delle polveri nella sola fase di produzione, e anche gli indenni l'asbestosi, ma questi vengono scarsamente applicati					
1935 - 49	Casi di cancro del polmone tra i lavoratori nella produzione di amianto					
1955	Doll dimostra un elevato rischio di cancro del polmone nei lavoratori dell'amianto di Rochdale					
1959 - 60	In Sud Africa vengono identificati casi di mesotelioma sia nei lavoratori che nella popolazione					
1962/64	In Gran Bretagna e negli Stati Uniti vengono identificati casi di mesotelioma nei lavoratori dell'amianto, nei residenti nelle vicinanze degli impianti e nei familiari					
1969	In Gran Bretagna la legislazione migliora i controlli ma non prende in considerazione né gli utilizzatori né i tumori					
1982 - 9	In Gran Bretagna i mezzi di comunicazione, i sindacati ed altri strumenti di pressione ottengono una stretta dei controlli sull'amianto sia negli utilizzatori che nei produttori, e stimolano la ricerca di materiali sostitutivi					
1998 - 99	L'Unione Europea e la Francia mettono al bando l'amianto in ogni sua forma					
2000 - 01	Il WTO, a fronte del ricorso del Canada, dà ragione alla messa al bando di Unione Europea e Francia					

Tabella 5.1 Amianto: prime segnalazioni di pericolo e provvedimenti conseguenti (da EEA)



la dispersione aerea, sia nel luogo di lavoro che nell'ambiente generale, attraverso sistemi 'a circuito chiuso' ed eco-efficienti. Così si riducono al minimo le conseguenze di qualsiasi 'sorpresa' futura causata dai sostituti, ottenendo un grande risultato con l'applicazione del principio di precauzione.

■ Bibliografia

- Acheson, E.D., and Gardner, M.J., 1983 'Asbestos: The Control Limit for Asbestos', Health & Safety Executive, HMSO, London.
- Archer, V.E., et al, 1973, 'Uranium Mining and Cigarette Smoking Effects in Man', J. Occ. Med. 15, 204.
- Auribault, M., 1906. 'Sur l'hygiene et la securite des ouvriers dans la filature et tissage d'amiante', in Annual report of the French
- Bartrip, P., 1931. 'Too little, too late? The Home Office and the asbestos industry regulations 1931', Medical History Vol. 42, October, pp. 421–438. British Medical Journal, 2000. Vol. 320, 20 May, p. 1358, at http://bmj.com/cgi/full/320/7246/1358/a
- Castleman, B., 2001. Draft paper to asbestos conference at London School of Hygiene and Tropical Medicine, 5 June.
- Castleman, B. I., 1996. Asbestos: Medical and legal aspects, 4th ed., Aspen Law & Business, Englewood Cliffs, NJ.
- Collis, E., 1911. Annual Report of HM Chief Inspector of Factories for 1910, HMSO, London.
- Cooke, W. E., 1924. 'Fibrosis of the lungs due to the inhalation of asbestos dust', British Medical Journal Vol. 2, 26 July, p. 147.
- Cooke, W. E., 1927. 'Pulmonary asbestosis', British Medical Journal Vol. 2, 3 December, pp. 1024–1025.
- Dalton, A., 1979. Asbestos: Killer dust, British Society for Social Responsibility in Science, London
- Deane, Lucy, 1898. 'Report on the health of workers in asbestos and other dusty trades', in HM Chief Inspector of Factories and Workshops, 1899, Annual Report for 1898, pp.171–172, HMSO London (see also the Annual Reports for 1899 and 1900, p502).
- Doll, R., 1955. 'Mortality from lung cancer in asbestos workers', Brit. J. Industr. Med. Vol. 12,pp. 81–86.
- Gloyne, S. R., 1935. 'Two cases of squamos carcinoma of the lung occurring in asbestosis', Tubercle Vol. 17, pp. 5–10.
- Greenberg, M., 1993. 'Reginald Tage a UK prophet: A postscript', Am. J. Ind. Med. Vol.24, pp. 521–524.
- Greenberg, M., 1994. 'Knowledge of the health hazard of asbestos prior to the Merewether and Price Report of 1930', Social History of

- Medicine, 07/03/, pp. 493-516.
- Greenberg, M., 2000. 'Re call for an international ban on asbestos: Trust me, I'm a doctor', Letter to the editor, Am. J. Ind. Med. Vol. 37, pp. 232–234.
- Grieve, I. M. D., 1927. 'Asbestosis', MD thesis, University of Edinburgh.
- Hammond, E.C., Selikoff, I.J., Seidman, H., 'Asbestos Exposure, Cigarette smoking and Death Rates,' Annals of New York Academy of Sciences. p 473–490.
- Health and Safety Commission, 1994–95, Health and Safety Statistics Vol. 55, pp. 148–151.
- Heerings, H., 1999. 'Asbestos deep in the very fibres of society', Contrast Advise study for Greenpeace Netherlands, September, Amersfoort.
- Heuper, W. C., 1942 , 'Occupational Tumours and Allied Diseases', Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.
- Hoffman, F. L., 1918. 'Mortality from respiratory diseases in dusty trades', Bulletin of the US Bureau of Labor Statistics Vol. 231, pp.176–180.
- Knox, J. F., 1952. 'Visits to the ThetfordMines, Asbestos, Atlas Works, Keasbey & Mattison Works, Raybestos-Manhattan
- Works', Report to the management of Turner Brothers Asbestos, Frames 0000 0070 1950– 54 in the Chase Manhattan microfilms.
- Knox, J. F., 1964. 'Report of a visit to the Thetford Mines, Asbestos and Montreal', Report to the management at Turner Brothers Asbestos, Discovered documents marked 015039-015041.
- Knox J. F. et al., (1965) 'Cohort analysis of changes in incidence of bronchial carcinoma in a textile asbestos factory', Annals of the NY Acad. of Sciences Vol. 132, December, pp. 527–35.
- Lancet, 1967. 17 June, pp. 1311-1312.
- Legge, T., 1934, Industrial Maladies, Oxford University press, Oxford.
- Lynch, K. M. and Smith, W. A., 1935. Pulmonary asbestosis 111: Carcinoma of lung in asbestosis-silicosis', Am. J. Cancer Vol.24, pp. 56–64.
- Merewether, E. R. A., 1933. 'A memorandum on asbestosis', Tubercle Vol. 15, pp. 69–81.
- Merewether, E. R. A. and Price, C. W., 1930.Report on effects of asbestos dust on the lungs and dust suppression in the asbestos industry, HMSO, London.
- Murray, H. M., 1906. In Departmental Committee on Compensation for Industrial Diseases, 1907, Minutes of evidence, p. 127, paras 4076-4104, Cd 3496, HMSO, London.
- Newhouse, M. and Thompson, H., 1965. Mesothelioma of pleara and pertitoneum following exposure to asbestos in the London area', Brit. J. Industr. Med. pp. 261–269.

- Peto, J., 1978. 'The hygiene standard for chrysotile asbestos', Lancet 4 March, pp. 484–489.
- Peto, J., 1998. 'Too little, too late', Interview with John Waite, BBC Radio 4, 15 October, London.
- Peto, J., 1999. 'The European mesothelioma epidemic', B. J. Cancer Vol. 79, February, pp. 666–672.
- Roller, M. and Pott, F., 1998. 'Carcinogenicity of man-made fibres in experimental animals and its relevance for classification of insulation wools', Eur. J. Oncol. Vol. 3, No 3,pp. 231–239.
- Scheper, G. W. H., 1995. 'Chronology of asbestos cancer discoveries: experimental studies at the Saranac Laboratory', Am. J. Ind. Med. Vol. 27, pp. 593–606.
- Seiler, H. E., 1928. 'A case of pneumoconiosis', British Medical Journal Vol.2, p. 982.
- Selikoff, I. J. et al., 1964. 'Asbestos exposure and neoplasia', J. Am. Med. Ass. Vol. 188, pp.22–26.
- Selikoff, I. and Lee, D. H. K., 1978. Asbestos and disease. Academic Press. New York.
- Sells, B., 1994. 'What asbestos taught me about managing risk', Harvard Business Review-March/April, pp. 76–89.
- Simpson, F. W., 1928. 'Pulmonary asbestosis in South Africa', British Medical Journal 1 May.pp. 885–887.
- Summers, A. L., 1919. Asbestos and the asbestos industry. Cited in Tweedale, P5, fn 10.
- Tweedale, G., 2000. Magic mineral to killer dust: Turner and Newall and the asbestos hazard, Oxford University Press, Oxford.
- Sunday Times, 1965. 'Urgent probe into 'new' killer dust disease', 31 October, London.
- Wagner, J. C., Sleggs, C. A. and Marchand, P.,1960. 'Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province', Brit. J. Indust. Med. Vol. 17, pp.260–271.
- Wedler, H. W., 1943. 'Über den Lungenkrebsbei Asbesttos', Dtsch. Arch. Klin. Med. Vol. 191,pp. 189–209.
- WTO, 2000. WT/DST35/R, 18 September.
- WTO, 2001. WT/DS135/AB/R, 12 MarchWT/DS135/ AB/R, 12 March. ■
- EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY: Lezioni tardive nonostante allarmi precoci: il principio di precauzione 1896 – 2000 © EEA, Copenhagen, 2001 http://www.eea.europa.eu/ publications/environmental_issue _report_2001_22
- Traduzione a cura di Carlo Doroldi Associazione Medici per l'Ambiente di Treviso amatreviso@gmail.com (2010)





SPOSIZIONE A PESTICIDI E RISCHI PER LA SALUTE UMANA

Patrizia Gentilini

ISDE Italia Medico oncologo ed ematologo

Introduzione

I termine "pesticida" è genericamente usato per indicare tutte le sostanze che interferiscono, ostacolano o distruggono organismi viventi (microrganismi, animali, vegetali). In questo articolo ci riferiamo ai pesticidi usati in agricoltura (meglio indicati come "fitofarmaci"), ovvero a tutte quelle sostanze che caratterizzano l'agricoltura su base industriale (diserbanti, fungicidi, agenti chimici usati per difendere le colture da insetti, acari, batteri, virus, funghi e per controllare lo sviluppo di piante infestanti).

I fitofarmaci sono per la massima parte sostanze tossiche, persistenti, bioaccumulabili che hanno un impatto sulle proprietà fisiche e chimiche dei suoli e sono spesso estremamente nocive non solo per la salute dell'uomo, ma per l'intero ecosistema e per qualunque organismo vivente.

Scopo di questo articolo è passare in rassegna i principali rischi per la salute dovuti all' esposizione, specie in età precoce, a queste molecole.

Uso dei pesticidi e loro origine

urtroppo l'uso di queste molecole si va sempre più estendendo e di fatto la chimica nell'agricoltura industriale sostituisce ormai il lavoro dell'uomo. Basti pensare al fatto che si va perdendo l'abitudine di tagliare l'erba e l'uso del diserbo chimico sta dilagando: le strisce giallo/rossastre che segnano non solo campi e vigneti, ma anche cigli, binari ed i margini di ormai quasi tutte le strade ed autostrade italiane sono la tragica traccia di come un erbicida - il glifosate (Roundup), i cui effetti anche sulla salute umana sono da tempo segnala-

ti (1) sia stato sparso per ogni dove, anche in prossimità di corsi di acqua.

Il capostipite di tali sostanze è un erbicida tristemente famoso usato massicciamente durante la guerra del Vietnam per irrorare le boscaglie. Tale pesticida, conosciuto come "agente orange" per il colore delle strisce presenti sui fusti usati per il suo trasporto è prodotto da una multinazionale, la Monsanto, ampiamente discussa e con grandi interessi tutt'oggi nel campo dei pesticidi e degli OGM (2). L'Agente Orange era una miscela all'incirca 1:1 degli erbicidi 2,4 D (acido-2,4-diclorofenossiacetico) e 2,4,5-T (acido-2,4,5-triclorofenossiacetico) ed i suoi effetti sono purtroppo ancora presenti sulle popolazioni, sui reduci di guerra e sui loro discendenti a distanza di oltre 40 anni dal suo spargimento (3). Le molecole dei pesticidi sono estremamente nocive non solo per la salute umana ma anche per tanti organismi viventi a causa delle loro particolari caratteristiche biochimiche:

 persistenza nel suolo e nelle acque con danni diretti e permanenti agli ecosistemi acquatici (pesci, anfibi ecc.);

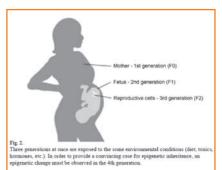


Figura 1: esposizioni ambientali e trasmissione transgenerazionale dei danni, tratta da: Prenatal exposures, epigenetics, and disease reprod toxicol 2011 31(3) 363-373

- bioaccumulo in tessuti animali (es. Dreissena Polymorpha);
- insorgenza di resistenze e necessità quindi di prodotti sempre più potenti;
- tossicità a largo spettro in grado di distruggere indistintamente molte specie di insetti anche utili (bombi, farfalle, api) come avviene ad esempio nel caso della moria di api da neonicotinoidi (usati per la concia delle sementi del mais o per la flavescenza della vite).

La distruzione degli alveari e la conseguente scomparsa delle api è un problema di gravità inaudita sia per l'importanza che questi insetti rivestono per l'impollinatura, sia per le ricadute economiche legate ai loro prodotti (miele, polline, ecc). A tutt'oggi esso è di drammatica attualità. Basti pensare alla protesta estrema da parte di apicultori piemontesi che non hanno esitato a fare per questo anche uno sciopero della fame (4).

Di fatto residui di pesticidi si ritrovano in circa la metà della frutta e verdura che ogni giorno arriva nei nostri piatti (5) e, cosa forse ancora più grave, essi contaminano diffusamente le matrici ambientali, comprese le acque, arrivando fino alle falde come dimostra una recente indagine dell'ISPRA (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale) (6). Questa ricerca ha identificato nelle acque esaminate ben 131 di queste sostanze, compresi inquinanti vietati da molto tempo come l'atrazina ed ha dimostrato che il 36.6% dei campioni di acqua analizzati nel nostro paese è contaminato da pesticidi in quantità superiori ai limiti di legge (7).

D'altra parte, al di là delle buone intenzioni del legislatore per una riduzione delle sostanze chimiche in agricoltura, il loro utilizzo è sempre più massiccio: nel nostro pae-



se sono circa 300 quelle di uso abituale e da dati ISTAT risulta che nel 2007 sono state distribuite sul suolo italiano 153,4 migliaia di tonnellate di tali prodotti, con un quantitativo medio distribuito pari a 5,64 chilogrammi per ettaro (8).

Effetti sulla salute

li effetti esercitati sugli organismi superiori (quindi anche sull'uomo) da parte di queste molecole sono molto complessi e difficili da valutare. Si registrano effetti anche a dosi infinitesimali (per l'atrazina sono descritti effetti a dosi 30.000 volte inferiori ai limiti di legge) e vengono in genere valutati per ogni singolo principio attivo, anche se in realtà siamo esposti a veri e propri cocktail di molecole.

Quasi tutte queste sostanze rientrano fra gli "endocrin disruptors" (EDC), ovvero "interferenti" o "disturbatori endocrini" (9). l'Istituto Superiore di Sanità (10) definisce gli interferenti endocrini "sostanza esogena, o una miscela, che altera la funzionalità del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie o di una (sotto) popolazione". Queste sostanze quindi possono non solo esplicare effetti negativi sull'individuo esposto, ma, agire sulle stesse cellule germinali, determinando alterazioni che si trasmettono alle generazioni successive attraverso modificazioni di tipo epigenetico come ben risulta dalla fig. 1 (11).

Tutto ciò apre ovviamente scenari ancor più preoccupanti in quanto siamo di fronte alla possibilità di una amplificazione del danno e alla sua trasmissibilità attraverso le generazioni e dà ragione della crescente attenzione e preoccupazione circa gli effetti di queste molecole specie sulle frange più sensibili della popolazione: feti, neonati, bambini, donne.

Tali effetti si manifestano spesso tardivamente (anche dopo decenni) e variano non solo in base alla durata, al tipo di sostanza e alla loro quantità, ma anche a seconda del momento in cui avviene l'esposizione. Gravidanza, allattamento, vita fetale, infanzia e pubertà sono momenti cruciali, "finestre espositive", in cui il contatto con tali agenti può comportare effetti particolarmente gravi. É stato recentemente dimostrato che l'esposizione a DDT (un agente in uso come insetticida negli anni '50 che - anche se bandito da anni - ancor oggi è presente nelle matrici ambientali) è correlato ad un aumentato rischio di cancro mammario se l'esposizione è avvenuta in età prepubere (12).

Endocrine Disruptors (EDC): eterogeneo gruppo di sostanze caratterizzate

dalla capacità di interferire attraverso svariati meccanismi (recettore-mediati, metabolici, ecc) con il funzionamento del sistema endocrino, soprattutto con l'omeostasi degli steroidi sessuali e della tiroide.

In sintesi i principali danni per la salute umana per esposizione a tali sostanze sono stati identificati in:

- diminuzione fertilità maschile,
- abortività spontanea, endometriosi, gravidanza extrauterina, parto pre termine,
- disturbi autoimmuni,
- aumentato rischio di criptorchidismo e ipospadia.
- diabete/ alcune forme di obesità,
- elevato rischio di tumori,
- -deficit cognitivi e disturbi comportamenta-
- patologie neurodegenerative,
- disfunzioni ormonali (specie alla tiroide) sviluppo puberale precoce.

Principali gruppi di pesticidi con azione di "endocrine disruptors"

- Insetticidi clorurati (lindano, dieldrin),
- Fungicidi (vinclozolin, linorun),
- Trazoli (ciproconazolo),
- Imidazoli (imizaloil),
- Triazine (atrazina, simazina).
- Etilene bisditiocarbammatil (mancozeb),
- Coformulanti (alchifenoli).

Oltre a svolgere il ruolo negativo di "endocrine disruptors" è ormai assodato che molti di questi agenti hanno anche una azione mutagena e cancerogena e numerosissimi sono i tipi di cancro messi in relazione col loro uso per esposizioni professionali, ma non solo.

Verranno pertanto prima passati in rassegna i rischi non tumorali e poi quelli correlati allo sviluppo del cancro.

Pesticidi e rischi non tumorali

a letteratura al riguardo è estremamente nutrita ed è pertanto impossibile poterla riferire in modo esaustivo. Una recente revisione identifica i seguenti rischi per la salute umana da esposizione a pesticidi (13):

- 1 danni al sistema immunitario,
- 2 danni riproduttivi, in particolare riduzione della fertilità maschile,
- 3 danni al sistema endocrino (in particolare alla tiroide).
- 4 danni neurologici/cognitivi,
- 5 danni di vario genere alla salute infantile per esposizione in utero (otite, asma, stress respiratorio, diminuzione della crescita fetale e durata della gestazione, alcuni tipi di malformazioni).

Particolarmente interessante appare l'aumentato rischio di patologie neurodegenerative dell' adulto, quali il Parkinson, in seguito al consumo di acqua contaminata da pesticidi, compreso il clorpirifos (14) ed i danni alla tiroide per esposizione a mancozeb. L'esposizione a questo ultimo agente - unico fra le molecole indagate - ri-

- p-Phenylenediamine
- Phenylhydrazine
- Polybrominated biphenyls
- Polybrominated diphenyl ethers *Polychlorinated biphenyls
- Propylene oxide TCDD
- Tributyl phosphate
- 2,2',2"-Trichlorotriethylamine
- Trimethyl phosphate
- Tri-o-tolyl phosphate
- Triphenyl phosphate

Pesticides

- Aldicarb
- Bensulide
- Bromophos
- Carbofuran
- Carbophenothion
- α-Chloralose
- Chlordane
- Chlordecone Chlorfenvinphos
- Chlormephos
- Chlorpyrifos Chlorthion
- Coumaphos
- Cyhalothrin
- Cypermethrin
- DDT
- Deltamethrin
- Dialifor
- Diazinon Dichlofenthion
- Dichloryos Dieldrin
- Dimefox
- Dimethoate Dinitrocresol
- Dinoseb
- Dioxathion
- Disulphoton · Edifenphos
- Endosulphan
- Endothion
- Endrin

- Ethiofencarb · Ethion

- Fenitrothion
- Fensulphothion
- Fenthion
- Fenvalerate
- Fonofos
- Formothion

- Heptenophos Hexachlorobenzene
- Isobenzan
- Isolan
- Isoxathion
- Leptophos
- Lindane
- Merphos
- Metaldehyde
- Methamidophos
- Methidathion Methomyl
- Methyl bromide Methyl demeton
- Methyl parathion
- Mevinphos
- Mexacarbate
- Mipafox Mirex
- Monocrotophos
- Naled
- Nicotine Oxydemeton-methyl
- Parathion Pentachlorophenol
- Phorate
- Phosphamidon Phospholan
- Propaphos
- Pyriminil Sarin
- Schradan
- Soman Sulprofos
- 2,4,5-T
- **Tebupirimfos**
- Tefluthrin
- Thiram
- Toxaphene Trichlorfon Trichloronat

Tabella 1: elenco dei pesticidi tossici per il cervello umano tratta da: Grandjean P, 2006

sulta essere correlata sia ad iper che ad ipotiroidismo, a testimonianza della complessità dell'azione di questi agenti, e tipica comunque degli interferenti endocrini in grado di "spegnere" o viceversa esaltare le funzioni ormonali (15).

I rischi legati all'esposizione a queste sostanze sono particolarmente importanti per l'infanzia e semplicemente digitando in data 18 gennaio 2012 i termini "pesticides children" sul motore di ricerca scientifico Pubmed sono comparsi ben 4841 articoli al riquardo!

I pesticidi in particolare sono ritenuti responsabili della PANDEMIA SILENZIOSA, ov-



	Pesticide(s)	S & 35 S	Categorical		p-Value		
Cancer type		Chemical family	exposure cutoff value	RR or OR* (95% CI)	for trend	References	
Leukemia	Chlordane/Heptachlor	ŌĈ	> 9 LD ^d Highest IWLD ^d	2.60 (1.20–6.00) 2.10 (0.80–5.50)	0.02 0.10	Purdue et al. 2006	
	Chlorpyrifos	OP	> 56 LD ^b > 417 IWLD ^b	2.15 (0.96-4.81) 3.01 (1.35-6.69)	0.36 0.15	Lee et al. 2004a	
	Diazinon	OP	> 39 LD ^c Highest IWLD ^c	3.36 (1.08–10.5) 2.88 (0.92–9.03)	0.026 0.053	Beane Freeman et al. 2005	
	EPTC	Thiocarbamate	> 50 LD° > 112 IWLD°	2.36 (1.16-4.84) 1.87 (0.97-3.59)	0.02 0.05	van Bemmel et al. 2008	
	Fonofos	OP	> 609 IWLD°	2.67 (1.06-6.70)	0.04	Mahajan et al. 2006a	
All LH	Alachlor	Chloroacetanilide	> 116 LD° > 710 IWLD°	2.04 (0.89–4.65) 2.42 (1.00–5.89)	0.02 0.03	Lee et al. 2004b	
	Chlorpyrifos	OP	> 56 LD ^b > 417 IWLD ^b	1.43 (0.86–2.36) 1.99 (1.22–3.26)	0.26 0.09	Lee et al. 2004a	
	Diazinon	OP	> 39 LD¢ Highest IWLD¢	1.84 (0.89-3.82) 2.01 (1.02-3.94)	0.094 0.049	Beane Freeman et al. 2005	
	Permethrin	Pyrethroid	> 50 LD¢ > 220 IWLD¢	1.64 (1.07-2.52) 1.31 (0.84-2.04)	0.35 0.60	Rusiecki et al. 2009	
NHL	Lindane	OC	> 22 LD ^d Highest IWLD ^d	2.10 (0.80-5.50) 2.60 (1.10-6.40)	0.12 0.04	Purdue et al. 2006	
Multiple myeloma	Permethrin	Pyrethroid	> 50 LD° > 220 IWLD°	5.72 (2.76–11.8) 5.01 (2.41–10.4)	<0.01 <0.01	Rusiecki et al. 2009	

Tabella 2: pesticidi e tumori emolinfopoietici; tratta da Weichental S, 2010 (21).

vero di gravi danni neuropsichici e comportamentali che sempre più si verificano nell'infanzia e che vanno dal deficit di attenzione ed iperattività all'autismo, fino alla riduzione del Quoziente Intellettivo. Si pensi che già nel 2006 su Lancet (16) era comparso un allarmante articolo con un elenco di 202 sostanze note per essere tossiche per il cervello umano, ben 90 delle quali erano PESTICIDI!

L'elenco è riportato nella Tabella 1.

Un recente studio ha dimostrato come i bambini, con livelli più alti di tracce di metaboliti di insetticidi quali i derivati degli organofosfati, siano quasi due volte più a rischio di sviluppare ADHD ("Attention Deficit and Hyperactivity Disorder", la sindrome dei bambini distratti e troppo agitati, ndr) rispetto a quelli con livelli di "normale" contaminazione (17).

Altri tre recenti studi americani, condotti indipendentemente presso l'Università di Berkeley (18), il Mt. Sinai Medical Center (19) e la Columbia University (20), dimostrano che le donne esposte durante la gravidanza ai pesticidi usati in agricoltura metteranno al mondo figli meno intelligenti della media. In particolare l'esposizione in gravidanza a pesticidi a base di organofosfati (composti chimici molto utilizzati in agricoltura) può portare i propri figli ad avere un quoziente intellettivo (QI) molto ridotto già all'età di 7 anni. Più precisamente, un'esposizione prenatale dieci volte superiore alla norma corrisponde ad un calo di 5,5 punti nei test sul QI. Le ricerche a Berkley, iniziate nel 1999 nella comunità californiana di Salinas, un centro agricolo della Monterey County, hanno basato le loro

analisi sulla misurazione dei metaboliti. Gli studi del Sinai Medical Center e della Columbia University, invece, hanno esaminato le popolazioni urbane di New York City. Come nel caso dei ricercatori di Berkeley, gli scienziati di Mount Sinai hanno campionato i metaboliti, mentre i ricercatori della Columbia hanno esaminato i livelli di clorpirifos (un particolare antiparassitario) nel sangue del cordone ombelicale.

Per Brenda Eskenazi, uno degli autori del lavori, professore di epidemiologia e di salute materna e infantile, ciò significa che in futuro più bambini dovranno essere spostati nella parte bassa dello spettro di apprendimento e più bambini necessiteranno di servizi speciali a scuola.

Pesticidi e tumori del sangue

principali rischi segnalati per esposizione (soprattutto professionale) a pesticidi riguardano i tumori del sangue. Da studi molto ampi condotti su agricoltori statunitensi è emerso in particolare un aumentato rischio di:

- 1 leucemie: per esposizione ad agenti organocloruralti quali aldrin, chlordane, DDT, heptachlor, lindane (per questi due ultimi incremento del 100%) e per esposizione a mancozeb e toxaphene incremento rispettivamente del 120% e 135%,
- 2 linfomi Non Hodgkin: incremento del 160% per esposizione a lindane, del 25% per esposizione a cynazina, del 280% per esposizione a 2-4D (acido-2,4-diclorofenossiacetico),
- 3 mieloma multiplo:incremento del 34% fra esposti a svariate molecole e del 160% per esposti al glifosato.

In una amplissima revisione del 2010 (21) risulta che su 11 studi che hanno preso in esame il rischio di leucemie di tutti i tumori del sangue e di linfomi Non Hodgkin, tutti i rischi sono superiori nel gruppo esposto a pesticidi rispetto al gruppo di controllo (vedi tab. 2). In particolare:

LEUCEMIA: rischi statisticamente significativi in 5 studi su 9

TUTTI I TUMORI LINFOEMOPOIETICI: rischi statisticamente significativi in 4 studi su 8 LINFOMI NON HODGKIN: rischi statisticamente significativi in 1 studio su 2

MIELOMA MULTIPLO: rischi statisticamente significativi in 2 studi su 2. Addirittura per questa patologia il rischio è in entrambi gli studi oltre 5 volte l'atteso!

Un recente studio, condotto su una coorte di agricoltori in Francia (22), ha permesso di mettere in luce i meccanismi molecolari alla base dell'aumentato rischio di linfomi. In questo studio è stata studiata una coorte di agricoltori francesi esposti a pesticidi e seguiti per 9 anni. Si è dimostrata in questi lavoratori una drammatica espansione di cloni di linfociti con traslocazione (14;18), primo passaggio per la successiva evoluzione linfomatosa. Questo studio è di fondamentale importanza perché per la prima volta è stata fatta luce sui meccanismi molecolari che mettono in relazione l'esposizione ai pesticidi con le malattie del sangue. Ciò consente anche di fare interessanti considerazioni con quanto successo a Seveso: come si vedrà, i meccanismi molecolari sono identici nella coorte francese esposta a pesticidi e negli abitanti di Seveso.

Ricordiamo che a Seveso avvenne un incidente in una fabbrica chimica della Roche



SIR# for cancers diagnosed at 0–19 years of age among 17,357 children of lowa participants in the Agricultural Health Study, 1975–1998.

	Observed no. of cancer cases	Expected no. of cancer cases	SIR	95% CI
Total ^b	50	36.87	1.36	1.03-1.79
Leukemias	9	9.88	0.91	0.47-1.75
Lymphoma	9	4.13	2.18	1.13-4.19
Hodgkin's	5	1.96	2.56	1.06-6.14
Non-Hodgkin's	2	1.70	1.19	0.29-4.70
Burkitt's	2	0.37	2.67	0.37-19.0
Brain tumors ^d	11	6.87	1.60	0.89-2.89
Neuroblastoma	3	2.39	1.26	0.40-3.89
Retinoblastoma	2	1.22	1.63	0.41-6.53
Wilms tumor	3	1.92	1.56	0.50-4.84
Bone tumors	4	1.82	2.19	0.82-5.84
Soft-tissue tumors	3	2.57	1.17	0.38-3.62
Germ cell tumors	5	1.71	2.34	0.88-6.24

*Cancer rates for lowa 1975–1998 were used as reference standard in calculation of standardized incidence ratios.
*Cancers sum to < 50 because one cancer belonged to type other than those listed. *Includes eight acute lymphocytic leukemia cases. *Includes six astrocytoma cases; other brain tumor subtypes totaled five cases.</p>

Tabella 3: rischi di cancro fra 17357 bambini (0-19 anni) della coorte dell' Agricoltural Health Study 1975-1978; tratto da: Flower KB, 2004

che produceva clorofenolo, un precursore dell'"agente orange", il defoliante usato nella guerra in Vietnam. L'esplosione di un reattore liberò una grande quantità di diossina (2,3,7,8 tetra-clorodibenzodiossina - TCDD - o "diossina di Seveso"); nella popolazione esposta a tale disastro si sono evidenziati importanti rischi proprio per i tumori del sangue. Dai dati pubblicati a 25 anni dall'incidente (23) il Rischio Relativo (RR) di morte per emolinfopatie è, nell'area più inquinata (zona A), pari a 5.38, quindi un aumento del rischio del 438%, risultato statisticamente significativo. Altre patologie per le quali si evidenzia un rischio statisticamente significativo, sono risultate i Linfomi Non Hodgkin (+235%), il mie-Ioma multiplo (+334%), le leucemie acute (+73%)

E' interessante notare (24) che negli individui maggiormente esposti (zona A) di Seveso, in cui era più alta la presenza di TCDD nel sangue, aumentava proporzionalmente nei linfociti circolanti la presenza della traslocazione (14;18), tanto che nel gruppo con maggior concentrazione di TCDD nel sangue la frequenza di linfociti "traslocati" era quasi 10 volte più alta rispetto alla popolazione meno esposta. La traslocazione (14;18) è un evento cruciale nella linfomagenesi: si ritrova in oltre il 70% dei linfomi Non Hodgkin centrofollicolari e con minor frequenza anche in altri istotipi; essa rappresenta sicuramente un primo gradino nel processo di trasformazione tumorale. Dal momento che molti pesticidi sono "contaminati" da diossine non stupisce quindi che le alterazioni indotte sui linfociti da questi agenti siano del tutto sovrapponibili a quelle che si riscontrarono in seguito all'incidente di Seveso.

Pesticidi e cancro alla prostata

Sempre nel medesimo studio (21) viene segnalato un aumentato rischio di cancro alla prostata. Per esposizione a Fonofos e Methylbromide si è dimostrato un rischio statisticamente significativo di cancro alla prostata, anche fino ad oltre 3 volte l'atteso.

Recentemente la correlazione fra esposizione a pesticidi e tumore prostatico è stata confermata anche da una indagine condotta in California (25) da cui risulta che l'esposizione a pesticidi con effetto biologico prostata-specifico come il metilbromuro e gli organoclorurati aumenta in modo statisticamente significativo (di oltre il 60%) il rischio per tale patologia.

Pesticidi e melanoma

I melanoma - tumore in aumento anche fra i giovani - non è solo correlato all'esposizione ai raggi solari, ma anche all'esposizione a pesticidi, in particolare carbamati e toxaphene.

Pesticidi e altri tipi di cancro

Oltre alla correlazione con gli specifici tumori sopra riportati, la letteratura segnala consistenti associazioni fra numerosi altri tipi di cancro ed esposizione a questi agenti. Nella già citata revisione del 2010 (21) praticamente nessun organo risulta esente da rischio.

Infatti su ben 66 rischi indagati per: tutti i tumori nel loro complesso, cancro al polmone, al pancreas, al colon, al retto, leucemie, tutti i tipi di linfoma, linfomi Non Hodgkin (LNH), mieloma multiplo, tumori alla vescica, alla prostata, al cervello e melanomi, tutti hanno dimostrato una associa-

zione positiva e, di questi, 48 sono statisticamente significativi.

Pesticidi e tumori nell'infanzia

bambini non sono evidentemente esposti per professione a pesticidi, ma possono esserlo per il solo fatto di vivere in aree esposte o di consumare acqua e/o cibi contaminati.

La tabella 3 è tratta da un lavoro (26) condotto su ragazzi da 0 a 19 anni, figli della grande coorte di agricoltori degli U.S.A. Si segnala che il rischio di tumori nel loro complesso è più elevato dell'atteso in modo statisticamente significativo (50 casi versus 37 attesi) e che, su 12 forme indagate, in 11 si registra un rischio superiore all'atteso statisticamente significativo per tutti i tumori, per i linfomi nel loro complesso e per i linfomi di Hodgkin.

Interessante anche la segnalazione che il rischio era maggiore e statisticamente significativo OR= 1.98 (1.05-1.79) - tra i bambini i cui padri non avevano mai usato misure di protezione (guanti).

Ricordiamo che dagli ultimi dati dell'Al-RTUM in Italia i linfomi nella fascia di età da 0 a 14 anni presentano un incremento del 4.6% annuo, rispetto ad un incremento medio annuo europea dello 0,9%. (27). Alla luce del fatto che nel nostro paese il consumo per ettaro di pesticidi è il più alto d'Europa e che consumiamo ben il 33% di tutti gli insetticidi usati in Europa, il triste primato che l' Italia detiene per incidenza di cancro nell'infanzia, specie per i linfomi, deve farci riflettere con grande attenzione. Queste molecole infatti specie in fasi cruciali dello sviluppo, quali la vita intrauterina o l'infanzia, agiscono a dosi infinitesimali e sono ormai stabilmente presenti nel nostro ambiente, in particolare, come abbiamo visto, nelle acque.

Conclusioni

ossiamo con ragionevole certezza affermare che la relazione fra pesticidi e salute umana è stata ampiamente indagata e che soprattutto per quanto riguarda i danni neuropsichici per l'infanzia e rischi tumorali (in particolare tumori ematologici), si riscontra un nesso di causalità difficilmente opinabile.

Questi rischi sono stati infatti ormai dimostrati in modo inequivocabile per gli agricoltori o comunque per i lavoratori esposti e la loro prole.

Anche nel nostro paese un recente studio (28) condotto per indagare la mortalità degli agricoltori in Italia rispetto ai lavoratori dell'industria ed altre attività ha po-

sto in evidenza il fatto che in questa categoria, in relazione a tutte le cause di decesso, si sono "riscontrati livelli di rischio generalmente più elevati per i lavoratori e le lavoratrici del settore agricolo rispetto agli altri settori e segnatamente a quello industriale".

Sempre la medesima indagine segnala che le cause dei suddetti aumenti di rischio, sono anche da ricercare nei "profondi cambiamenti che negli ultimi decenni hanno mutato il volto dell'agricoltura dei paesi sviluppati, vale a dire l'impiego massiccio e sistematico di sostanze chimiche di sintesi (fungicidi, diserbanti, insetticidi e concimi) ...in ragione dell'esposizione diretta degli operatori agricoli agli agenti inquinanti." Tuttavia è difficilmente credibile che anche le esposizioni ambientali e non professionali possano essere scevre da rischi: le molecole dei pesticidi sono ormai entrate stabilmente nel nostro habitat, contaminano le acque, i terreni, gli alimenti e si ritrovano nel cordone ombelicale e nello stesso latte materno. Esse agiscono a dosi infinitesimali, sono presenti ormai in veri cocktail di principi attivi ed interferiscono con funzioni importanti e delicatissime quali quelle ormonali, riproduttive, metaboliche.

L'allarme che tutto ciò comporta, almeno nella parte più responsabile del mondo scientifico, è crescente. In un recente libro di una grande epidemiologa americana Devra Davis (29) troviamo scritto: "Quando scopriamo che quel che ieri era "il trionfo della chimica moderna" è invece una minaccia mortale all'ambiente mondiale, è legittimo chiedersi cosa altro non sappiamo. Di fronte a queste considerazioni appare sempre più urgente imboccare l'unica strada che fino ad ora non è stata percorsa nè nella guerra contro il cancro, nè per altre patologie, ovvero la strada della Prevenzione Primaria, cioè una drastica riduzione della esposizione a tutti quegli agenti chimici e fisici già ampiamente noti per la loro tossicità e cancerogenicità.

La dimostrazione di quanto sia vincente la strada della Prevenzione Primaria viene proprio, nel campo dei pesticidi, da quanto è stato fatto in Svezia dove, grazie alle ricerche di un coraggioso medico, Lennart Hardell, negli anni '70 furono messi al bando alcuni pesticidi: ora, a distanza di trenta anni, in quel paese si sta registrando una diminuzione nell'incidenza dei linfomi (30). Questa è la strada del resto indicata anche nell'indagine italiana (28) in cui troviamo scritto: "è facile comprendere che ad esempio - politiche tese a incentivare le pratiche della agricoltura cosi detta biologica, potrebbero contribuire a contene-

re in misura considerevole l'esposizione a condizioni critiche come quelle cui qui sopra si è fatto cenno".

Ci sembra di particolare rilievo segnalare a questo proposito una recente indagine del Rodale Institute che, dopo studi e confronti durati 30 anni, ha evidenziato come l'agricoltura biologica si dimostri superiore a quella convenzionale per produttività, qualità del suolo, dispendio di energia e guadagno economico (31).

Su temi di così grande rilievo i cittadini hanno il diritto di ricevere informazioni serie, puntuali, chiare: la protezione in momenti "cruciali" della vita quali la gravidanza, l'allattamento, l'infanzia deve essere un imperativo per tutti.

E' nell'interesse nostro, ma soprattutto di chi verrà dopo di noi passare dalle parole ai fatti, adottare precise norme a tutela della salute pubblica e pretendere l'applicazione delle leggi già esistenti, perchè come ha detto Sandra Steinberg: dal diritto di conoscere e dal dovere di indagare discende l'obbligo di agire" (32).

Cosa fare:

- PROTEGGERE LE DONNE IN GRAVIDANZA, IN ALLATTAMENTO E LA PRIMA INFANZIA DALL'ESPOSIZIONE A PESTICIDI/FITOFAR-MACI E GARANTIRE LORO ALIMENTI NON CONTAMINATI
- PROMUOVERE L'ADOZIONE DEI METODI DELL'AGRICOLTURA BIOLOGICA E/O BIODI-NAMICA* CHE BANDISCONO L'USO DI PE-STICIDI DI SINTESI SOSTITUENDOLI CON METODI DI LOTTA NATURALI E/O NON PERICOLOSI
- EVITARE, PER QUANTO POSSIBILE, L'USO DOMESTICO DI FITOFARMACI/INSETTICI-DI PER PIANTE ORNAMENTALI, PARASSITI ED INSETTI INDESIDERATI, SOSTITUENDOLI CON I PRINCIPI ATTIVI DELL'AGRICOLTURA BIOLOGICA E/O BIODINAMICA
- PROMUOVERE IL CONSUMO DI PRO-DOTTI DA AGRICOLTURA BIOLOGICA E/O BIODINAMICA
- ACQUISTARE PRODOTTI DI STAGIONE, PRE-FERIBILMENTE LOCALI E DA PICCOLI COLTI-VATORI CHE DIANO LE MASSIME GARANZIE CIRCA L'ASSENZA DI PESTICIDI
- ESERCITARE AZIONE DI CONTROLLO SULLE MENSE SCOLASTICHE
- RICHIEDERE UNA VERIFICA PERIODICA DEL-LA QUALITA' DELL'ACQUA E DEI CONTAMI-NANTI IN ESSA CONTENUTI
- LEGGERE, INFORMARSI, DOCUMENTARSI PER RESPONSABILIZZARSI NEI CONFRONTI DELLA SALUTE
- EDUCARE I FIGLI AD UNA SANA ALIMENTA-ZIONE INNANZI TUTTO CON L'ESEMPIO
- NON DELEGARE AD ALTRI LA TUTELA DELLA

PROPRIA SALUTE

*l'agricoltura biodinamica è ancora più restrittiva di quella biologica e si basa sull'assoluto rispetto dei cicli naturali

■ Bibliografia

- 1 Cox Caroline: Gliphosate Journal of Pesticides Reform/Winter vol 24 N° 4 pag 10-15
- 2 Marie Monique Robin: "Il mondo secondo Monsanto" Arianna Editrice
- 3 http://news.bbc.co.uk/2/hi/asia-pacific/44943 47.stm
- 4 http://www.rfb.it/bastaveleni/
- 5 http://www.legambiente.eu/documeti/2009/0521_dossiervari/Pesticidinelpiatto_05062009.pdf
- http://www.ftsnet.it/documenti/476/ ISPRA_fitosanitari%20nelle%20acque.pdf
- 7 Cantor KP, et al. "Water contaminants" in: DS Schottenfeld, Fraumeni JFJr. eds Cancer Epidemiology and Prevention 3rd ed. New York Oxford University Press 2006
- 8 http://www.agricolturaitalianaonline.gov. it/index.php/contenuti/studi_e_ricerche/statistiche/produzione/ piu_pesticidi_ma_calano_i_principi_attivi
- 9 Wissem Mnif et al. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: a review Int J Environ Res Public Health 2011, 8, 2265-2303
- 10 http://www.iss.it/inte/
- 11 Frederica Perera, Julie Herbstman Prenatal exposures, epigenetics, and disease Reprod Toxicol 2011 31(3) 363-373
- 12 Cohn BA et al. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure Environ Health Perspect. 2007; 115:1406-1414
- 13 Robyan C, Gyldan RN Pesticides and Health risks JOGNN 2010, 39103-110
- 14 Nicole M. Gatto et al Well-Water consum ption and Parkinson's disease in rural California Environ Health Perspect. 2009 117 num 12 dec.
- 15 W.S. Goldner et al. Pesticides use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study 2010 : American Journal Epidemiology 171 : 455-464
- 16 Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. Lancet. 2006 Dec 16;368(9553):2167-78. Review.
- 17 M. F. Bouchard et al. Attention-deficit/ hyperactivity disorders and urinarymetabolites of organophosphatepesticide Pediatrics 2010 vol 125 pag 1270-77 http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/ abstract/peds.2009-3058v1
- 18 M. Bouchard et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides an IQ in 7-year old children Environ Health Perspect. 2011 Aug;119(8):1189-95..
- 19 Bradman A et al. Determinants of organophosphorus pesticide urinary metabolite levels in young children living in an agricultural community. Int J Environ Res Public Health. 2011 Apr;8(4):1061
- 20 Engel SM et al Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive



- development in childhood Environ Health Perspect. 2011 Aug;119(8):1182-8.
- 21 S. Weichenthal et al. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort. Environm. Health Perspect. 2010, vol 118 1117- 1125
- 22 Agopian J. et al. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis The Journal of Experimental Medicine, (2009) Vol. 206, No. 7, 1473-1483
- 23 Consonni D. et al. Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow up Am J Epidemiol 2008; 167: 847-858
- 24 A. Baccarelli T(14;18) in lymphocytes of healthy dioxin-exposed individuals from Seve-

- so, Italy Carcinogenesis vol 27 no 10(2006) 2001-07
- 25 Cockburn M, et al. Prostate cancer and ambient pesticide exposure in agriculturally intensive areas in California Am J Epidemiol. 2011 Jun 1;173(11):1280-8.
- 26 Flower KB, Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. Environ Health Perspect. 2004 Apr;112(5):631-5.
- 27 I Tumori Infantili Rapporto AIRTUM Anno 32(2) Marzo-Aprile. Supp.2 Epidemiologia&Prevenzione (2008) http:// www.registri-tumori.it/cms/?q=Rapp2008
- 28 Luca Bartoli Velia Bartoli, Agostino Severo La mortalità italiana in agricoltura a confronto

- con industrie e terziario Agriregionieuropa anno 6 num 23 dicembre 2010
- 29 Devra Davis: La Storia Segreta della Guerra al Cancro Idice Edizioni
- 30 Hardell L. Pesticides, soft tissue sarcoma and non Hodgkin lymphoma – historical aspects on the precaution principle in cancer prevention Acta Oncologica 2008;47:347-354
- 31 http://www.rodaleinstitute.org/files/FST-bookletFINAL.pdf
- 32 Clapp RW et al. Environmental and Occupational Causes of Cancer, Lowell Center for Sustainable Production, 2007 ■



"Diossina, la verità nascosta. Un super tecnico indaga su Seveso e la sua eredità di bugie" editore Feltrinelli

di Patrizia Gentilini

Questo ultimo, recentissimo libro di Paolo Rabitti è un vero e proprio pugno nello stomaco, di quelli che lasciano senza fiato, anche per chi, conoscendo le precedenti opere dell'Autore, è in qualche modo preparato: si tratta infatti di una storia (ricostruita su documenti e testimonianze inoppugnabili), in cui la realtà supera la fantasia e le sconvolgenti verità che emergono vanno al di là di ogni possibile immaginazione.

Rabitti è un ingegnere civile, urbanista, che è di fatto diventato – senza averlo certamente programmato all'inizio della sua carriera - un punto di riferimento in tutte le questioni di inquinamento ambientale in Italia.

Rabitti è stato ed è tutt'ora consulente per le Procure nei più importanti processi svoltisi a questo riguardo nel nostro paese: dal processo di Marghera contro Montedison/Enichem, a quello di Porto Tolle contro l'ENEL o a tutta la vicenda dei rifiuti in Campania.

Il libro, che si legge tutto d'un fiato ed è avvincente come un giallo, ripercorre le tappe dell'incidente occorso a Seveso nel 1976 e svela l'insospettabile intreccio di veleni fra Seveso e Manto-

va, ove vive l'Autore.

Salvatore Settis, nella sua bellissima prefazione al libro, definisce Rabitti "cittadino competente ed indignato", ma cosa davvero significano queste parole?

Rabitti è una "miscela esplosiva" di passione civile, intelligenza, amore per la verità e rispetto della legge. La sua tenacia è degna del peggior mastino ed è unita ad una curiosità senza pari, che non si placa fino a che tutti i pezzi del puzzle non sono andati al loro posto.

Rabitti non si volta dall'altra parte quando fiuta verità scomode, anzi, è proprio allora che mette in campo tutta la sua professionalità per dare una risposta "dura e coerente all'ondata di indifferenza, rimozione, silenzi imbarazzati e colpevoli, nonchè rituali insabbiamenti" che purtroppo costellano tutte le storie di inquinamento ambientale in Italia.

Rabitti vuole capire cosa davvero si produceva a Seveso, perchè quel reattore è scoppiato, perchè i pioppi di casa sua si sono ingialliiti come è successo a Seveso e perchè sua moglie, medico di base, si accorge che ci sono condomini in cui in ogni appartamento c'è un malato di cancro e fra i suoi pazienti vede sempre più casi di tumori rari come i sarcomi.

Rabitti vuole capire perchè sono usciti quei veleni che hanno appestato aria , acqua, terra, e dove sono andati a finire, perchè sa bene che tutti quei veleni significano malattie, sofferenze e morti.

Ma ancor più sconvolgenti delle verità che emergono su quanto accaduto, sono però le sistematiche distorsioni di dati, risultati, informazioni, con indagini condotte ad arte (da parte di Istituzioni infedeli), per giungere a conclusioni prestabilite e utili a dimostrare che nulla è successo e che possiamo stare tutti tranquilli...

Il libro è un manuale, anzi un benefico "vaccino" per tutti coloro che si interessano o si avvicinano a temi ambientali e vogliono partire col piede giusto: da quante piccole/grandi Seveso siamo circondati? Dove sta la verità? Come possiamo difenderci? Questo libro ci aiuta a capire gli scenari e sviluppare gli anticorpi utili.

Rabitti ha dedicato il libro in ricordo dei suoi genitori e di Lorenzo Tomatis definito "scienziato senza ombre": questi evidentemente sono i suoi punti di riferimento, le "bussole" che lo guidano nella ricerca della verità, le radici in cui affonda il suo profondo senso morale.

Queste persone sono oggi scomparse, ma è grazie a testimonianze coraggiose come quella che l'Autore ci dà con questo suo libro, che la loro eredità non va dispersa e che il loro insegnamento è vivo più che mai.



L DIABETE MELLITO DI TIPO 1 IN ETA' EVOLUTIVA

Rosaria Pianigiani*, Pier Giorgio D'Ascola°

*Dirigente Medico U.O.C. Pediatria, Ospedale San Donato Arezzo

*Direttore U.O.C Pediatria, Ospedale San Donato Arezzo

I diabete mellito insulino-dipendente o T1MD. detto anche diabete giovanile, è la malattia metabolica più diffusa in età pediatrica ed in Italia colpisce circa 20.000 bambini. Tale condizione comporta un aumento persistente della glicemia a seguito di una carenza cronica di insulina. Il termine diabete fu coniato da Areteo di Cappadocia nel I secolo d.C. dal greco "diabainein" che significa passare attraverso e si riferisce all'abbondante quantità di urine che i soggetti affetti producono a seguito del richiamo osmotico di acqua per l'aumentata secrezione renale di glucosio, a cui la parola mellito fa riferimento. Nell'età evolutiva possiamo distinguere tuttavia altre forme di diabete di cui comunque il tipo I rappresenta il più diffuso (1):

- 1) Diabete mellito di tipo 1
- 2) Diabete mellito di tipo 2
- 3) Altri tipi specifici
 - difetti genetici della funzione beta-cellulare (MODY)
 - diabete associato a malnutrizione (MRDM)
 - sindromi con insulino-resistenza
 - intolleranze transitorie al glucosio (può essere indicativo di diabete transitorio)
 - diabete secondario (fibrosi cistica, pancreatite, ecc.)
 - diabete associato a malattie genetiche/ sindromi
 - diabete ereditario materno e sordità
 - diabete neonatale

L'incidenza del T1DM è molto variabile nelle diverse Nazioni, da 0.1 nuovi casi/100.000/anno delle isole Fiji a 40/100.000/anno della Finlandia ed è in generale più alta nelle popolazioni di origine caucasica. In Italia abbiamo un'incidenza media di 12 nuovi casi/100.000/anno, ad eccezione della Sardegna ove si registra la seconda incidenza più alta nel mondo, circa 33/100.000/anno, legata verosimilmente a fattori genetici ed alimentari. Nella provincia di Arezzo, si stima che l'incidenza media sia

2 casi/100.000/anno. Le età più colpite sono quelle tra 5-7 anni, in cui vi è verosimilmente un 'aumentata esposizione ad agenti infettivi con l'inizio della scuola, e quella adolescenziale, relata allo spurt puberale ed all'aumento di secrezione di GH che antagonizza l'effetto dell'insulina (2, 3).

Eziopatogenesi

a carenza insulinica nel diabete è dovuta ad una progressiva distruzione delle cellule beta del pancreas che ne sono deputate alla produzione: caratteristico è infatti il riscontro nei pazienti affetti da T1DM di autoanticorpi diretti contro antigeni di cellule insulari, tipo ICA (anti-insule pancreatiche), GAD (anti-glutammicodecarbossilasi), IA-2 (anti-tirosin fosfatasi), IAA (anti-insulina). Sicuramente la patogenesi è multifattoriale, ovvero legata all'associazione di fattori ambientali e genetici. E' conosciuta da tempo l'associazione con una determinata regione del cromosoma 6, coinvolta nei processi di autoimmunità (HLA DR3, DR4, DQ2). Tuttavia la sola componente genetica non è sufficiente a spiegare l'insorgenza della malattia come dimostrato dal fatto che la concordanza nei gemelli monozigoti è soltanto del 30-40%; un substrato genetico "permissivo" è dunque indispensabile al realizzarsi della malattia, ma non sufficiente. Il peso dei fattori ambientali quindi sembra essere preponderante, ma di difficile valutazione, dato che nella maggior parte dei casi la fase preclinica del diabete dura diversi anni e non risulta facile risalire con studi epidemiologici ai possibili eventi che hanno scatenato l'inizio della risposta autoimmune. D'altra parte è probabile che il diabete insulino-dipendente abbia in molti soggetti una progressione a più gradini: in una prima fase si sviluppa una risposta autoimmune sufficiente a far comparire in circolo gli autoanticorpi ma senza apparente compromissione della funzione insulare; in una seconda fase altri fattori consentono di superare i meccanismi di tolleranza e di con-



trollo fino a condurre al diabete manifesto (4, 5). L'evoluzione dall'insulite (soggetti ICA positivi con HLA DR2) al diabete clinico non è infatti obbligatoria. Gli studi epidemiologici hanno mostrato che l'incidenza del diabete negli anni può variare molto più di quanto vari il patrimonio genetico della stessa popolazione, suggerendo che sia possibile identificare i fattori ambientali attivi nella genesi della malattia. Un recente studio collaborativo europeo ha mostrato inoltre che l'aumento di incidenza del diabete mellito è maggiore nei bambini più piccoli (+ 6.3% negli ultimi 15 anni), con una tendenza all'anticipazione dell'età di insorgenza del diabete. Tra i possibili fattori ambientali in causa, appaiono di particolare importanza l'alimentazione e le infezioni, in particolare quelle a carico del tratto gastro-intestinale. Glutine, latte vaccino ed infezione da enterovirus sono tre artefici ambientali ritenuti importanti nella patogenesi del T1DM. La prima caratteristica che questi hanno in comune è quella di entrare in contatto con l'organismo a livello della mucosa intestinale. I due alimenti hanno poi un secondo attributo, quello cioè di aver fatto parte nel secolo scorso di un importante cambiamento delle abitudini dietetiche (almeno per quanto riguarda le quantità), che non ha avuto né il tempo (poco più di un secolo) né le condizioni (almeno nei paesi ad elevato sviluppo socio-sanitario) di indurre un adattamento della specie in termini di selezione naturale. E' possibile che il cambiamento dietetico spieghi, almeno in parte, la variabile incidenza di diabete nel tempo che si è osservata in più paesi. L'evidenza di un ruolo patogenetico del glutine, almeno in una proporzione di diabetici, nasce dall'osservazione che i celiaci non diagnosticati, esposti a lungo alla dieta contenente glutine, hanno un rischio molto elevato di sviluppare il diabete (fino al 25% dopo 30 anni di dieta contenente glutine). Questo rischio si azzera quasi completamente nei soggetti celiaci diagnosticati precocemente, e quindi a dieta, indicando che un'alimentazione senza glutine è in grado di prevenire in essi lo sviluppo di diabete. Coerente con questi dati è l'osservazione che gli anticorpi

antipancreas, quando presenti in soggetti celiaci, tendono a scomparire a dieta senza glutine. Più controverso è il ruolo del latte vaccino: il prolungato allattamento materno è stato dimostrato in grado di diminuire il rischio di diabete, mentre tanto più l'introduzione del latte vaccino è precoce, tanto più questo rischio risulta elevato. In uno studio viene calcolato che l'introduzione di latte vaccino prima dei 2-3 mesi aumenterebbe il rischio di diabete di 1.5, 2 volte rispetto a quello della popolazione in generale. La precoce esposizione alle proteine del latte vaccino in sé è l'elemento di rischio più rilevante. Questa ipotesi nasce dall'osservazione che un titolo elevato di anticorpi anti-latte è frequente in soggetti diabetici e che esiste un'omologia nella sequenza aminoacidica dell'albumina sierica bovina e dell'antigene pancreatico p69. Anche per quanto riguarda il ruolo delle infezioni da enterovirus gli studi sono stati complicati dalla difficoltà di associare l'evento infettivo allo sviluppo del diabete clinicamente manifesto, che può seguire anche di diversi anni l'infezione. A poco vale la correlazione tra diabete ed anticorpi contro specifici virus gastro-enteritici, sia per la relativa frequenza di questi nella popolazione generale, sia per la possibilità che non un singolo virus ma diversi virus intestinotropi siano implicati nella patogenesi del diabete. Un sostanziale passo avanti è stato compiuto in un recente studio prospettico che ha seguito comparativamente lo sviluppo di infezioni da enterovirus e la positivizzazione degli anticorpi anti insula (ICA) in 756 fratelli di diabetici, di età compresa tra i 3 e i 19 anni . In un tempo di osservazione medio di 3.4 aa gli ICA compaiono in 23 soggetti (in 11 dei quali in modo persistente). Nel 70% dei periodi di comparsa degli ICA si era verificata un'infezione da enterovirus contro il 23% dei periodi non associati ad ICA conversione. E' possibile che un ruolo sia giocato dalla similitudine (mimetismo molecolare) tra proteine virali e pancreatiche, come è stato descritto per una proteina del Coxachie virus B e l'antigene pancreatico GAD. In ogni caso, quello che preme sottolineare è ancora il fatto che gli enterovirus esercitano la loro azione a partire

dalla mucosa intestinale (6-10). E' verosimile che il diabete insulino-dipendente si verifichi in soggetti geneticamente suscettibili che abbiano incontrato in tempi e/o combinazioni sfavorevoli i diversi fattori ambientali di rischio. Sembra inoltre che l'equilibrio tra autoimmunità (insulite e autoanticorpi) e tolleranza immune (inibizione della malattia) possa durare per molti anni o anche per sempre, finché non intervenga una particolare combinazione di fattori offendenti che precipiti la reazione autoimmune e dia luogo alla malattia conclamata.

Diagnosi

a diagnosi di DMID viene posta tramite il riscontro dei seguenti criteri:
- in assenza dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi deve essere effettuata con il riscontro, confermato in almeno due occasioni di:

HbA1c ≥ 6,5% (con dosaggio allineato NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) certificato e standardizato con il DCCT assay glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (si definisce digiuno un periodo di assenza di introito calorico di almeno 8 ore) valore glicemico, dopo 2 ore durante OGTT ≥ 200 mg/dl (il test deve essere realizzato come descritto dalla World Health Organization)

- in presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi deve essere posta con il riscontro, occasionale, anche di un solo valore di glicemia ≥ 200 mg/ dl (11). ■

Terapia

Gli obiettivi più importanti che i medici ed pediatri diabetologi si devono porre sono:

- 1) ottenere il miglior controllo glicemico e metabolico possibile
- 2) ridurre significativamente la prevalenza delle complicanze
- 3) fare in modo che la malattia interferisca il meno possibile sulla qualità di vita del paziente/bambino e della sua famiglia.
- Il Professor Ludvigsson sosteneva che alla base della terapia del diabete vi sono "insulin" (insulina), "love" (amore) e "care" (cura) (12); Il Dottor Ragnar Hanas ha aggiunto un

altro fondamentale rimedio, ovvero "Knowledge"(conoscenza) perché se si vuole imparare a gestire il diabete occorre diventare esperti della propria malattia, avere più conoscenze della media dei dottori, accettare la patologia e imparare a vivere con essa perché "it is no fun getting diabetes, but you must be able to have fun even if you have diabetes" (non è divertente diventare diabetico, ma devi essere in grado divertirti anche se hai il diabete). Per i medici diabetologi guindi il più importante obiettivo da raggiungere è condurre il paziente (o i familiari nel caso di bambini piccoli) a conoscere la malattia, accettarla (se necessario anche con il supporto di un team di psicologi) ed a gestirla nella quotidianità.

Gli scopi del trattamento del diabete sono dunque normalizzare la glicemia (ottimizzare HbA1c), evitare l'ipoglicemia ed assicurare una buona crescita. A disposizione dei medici e dei pazienti per ottenere tali risultati vi sono sostanzialmente tre armi, ovvero l'alimentazione, lo sport e soprattutto la terapia insulinica. La dieta ideale per il diabete non è affatto complessa o restrittiva: il bambino diabetico necessita infatti di un apporto calorico giornaliero uguale a quello del soggetto non diabetico, in rapporto a fattori come costituzione fisica. sesso, età e statura. Nella dieta quotidiana, la quota complessiva giornaliera di carboidrati non dovrà superare il 50-55% delle calorie totali, purché almeno l'80% di essa sia costituita da amido ed il restante 20% da zuccheri non insulinodipendenti e fibre. Le fibre vanno assunte in quantità elevate, soprattutto quelle idrosolubili, in grado di rallentare l'assorbimento intestinale dei carboidrati e del colesterolo. Le proteine devono costituire circa il 20% delle calorie totali ed almeno un terzo deve essere formato da proteine animali, ricche di aminoacidi essenziali. Le rimanenti calorie (25%-30%) devono essere fornite da grassi, possibilmente di origine vegetale. ad alto contenuto di acidi grassi polinsaturi, utili nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. Anche l'apporto di vitamine e sali minerali deve essere adeguato. Utilissimo insegnare al paziente un'alimentazione sana, lo scambio fra alimenti ed equivalenti e la modulazione della terapia insulinica in base al calcolo dei carboidrati (CHO) ovvero in base all'insulin:carb ratio (13,14). Una regolare attività fisica permette inoltre di conservare una buona funzionalità cardiocircolatoria e respiratoria, di aumentare la forza muscolare, di ridurre la concentrazione di colesterolo e trigliceridi nel sangue e di diminuire il fabbisogno insulinico giornaliero. Di non scarso rilievo è la maggiore socializzazione che il giovane diabetico può avere nello sport di gruppo. Ovviamente solo l'attenta autogestione della malattia ottenuta con glicemie capillari quotidiane e l'osservazione di alcune semplici regole permette di praticare sport in sicurezza (misurare la glicemia prima dell'esercizio e se inferiore a 100 mg/dl fare uno spuntino; se è presente iperglicemia > 300 mg/dl praticare dose di ultrarapida correttiva ed attendere prima di iniziare l'esercizio: se la durata dell'esercizio è di 1-2 ore è corretto assumere dei carboidrati durante l'esercizio, mentre per attività fisiche intense nella fase pre o postesercizio potrà essere necessario ridurre il dosaggio di insulina) (15).

Le somministrazioni multiple giornaliere o l'infusione continua di insulina per via sottocutanea mediante microinfusori, sono in grado di determinare una riduzione del rischio delle complicanze sia micro che macroangiopatiche del diabete (16). Negli ultimi anni la modifica dei vecchi schemi terapeutici è stata favorita dall'utilizzo degli analoghi dell'insulina (insuline modificate nella struttura), dall'adeguamento della terapia agli schemi di vita ed alle abitudini del paziente e dall'utilizzo di dispositivi per la somministrazione meno dolorosi e più pratici (penne usa e getta, aghi più corti e sottili, ecc). Lo schema sicuramente più indicato è quello basal-bolus, ovvero la somministrazione di insulina ultrarapida lispro (Humalog; Lilly), aspart (Novorapid; NovoNordisk) e glulisina (Apidra; Aventis) ai pasti, associata all'iniezione sottocutanea di insulina analoga lenta detemir (Levemir; NovoNordisk) o glargina (Lantus; Aventis) al bed-time, in modo da riprodurre in maniera più fedele possibile la secrezione insulinica fisiologica

di un soggetto non diabetico. Le insuline ultrarapide sono state create mediante il cambio di posizione di uno o più aminoacidi che rende le molecole di insulina elettricamente repulsive tra di loro per cui rimangono in forma monomerica dopo iniezione e vengono assorbite più velocemente. Infatti, le insuline ultrarapide vanno somministrare in concomitanza del pasto ed iniziano ad agire in pochi minuti, raggiungendo il picco dopo 1 ora e terminando la loro funzione dopo 3-5 ore. Questa capacità ha rivoluzionato la terapia del diabete soprattutto nell'età evolutiva per due motivi: il primo è che non è più necessario attendere 30' dalla somministrazione prima di iniziare il pasto ed il secondo che essendo assorbite molto rapidamente possono essere somministrare anche subito dopo i pasti, cosa che le rende molto utili in tutti quei bambini piccoli in cui l'effettiva alimentazione è sempre difficile da prestabilire. Gli analoghi lenti inoltre sembrano dimostrare in molti studi una riduzione delle iperglicemie al risveglio e delle ipoglicemie notturne. Rispetto alle insuline NPH, infatti, l'insulina detemir e glargina, per la loro assenza di picco d'azione, minore variabilità di assorbimento, durata d'azione più prolungata e non influenzata dal dosaggio somministrato, sono considerate i preparati ideali per schemi di terapia basal-bolus. In un gruppo di bambini, adolescenti e giovani adulti un trial randomizzato incrociato ha dimostrato che l'analogo detemir è dotato di un effetto farmacocinetico più consistente e prevedibile con un minore grado di variabilità di assorbimento rispetto all'insulina NPH; detemir inoltre non induce nel bambino prepubere e nell'adolescente le ampie oscillazioni della sua concentrazione ematica osservate con insuline NPH (17-20). La somministrazione di detemir inoltre è parsa determinare, rispetto all'analogo glargina, un minore incremento di peso corporeo, che potrebbe essere spiegato da una ridotta frequenza di ipoglicemie e/o da un effetto selettivo dell'analogo sulla modulazione dell'appetito (21, 22). Tuttavia, dubbi sulla sicurezza degli analoghi sono stati avanzati sulla base del riscontro di una più elevata affini-



tà di legame per il recettore dell'IGF-I di lispro e glargina rispetto all'insulina umana regolare, che aveva fatto ipotizzare un loro possibile effetto mitogeno; successivi studi su colture di cellule di osteosarcoma e su linee cellulari umane non hanno confermato questa ipotesi, evidenziando che per legare più del 50% dei recettori IGF-I sono necessarie concentrazioni di analogo 1000 volte più elevate di quelle normalmente utilizzate. Gli analoghi attualmente in commercio sono pertanto da ritenersi sicuri anche nel bambino, sebbene manchino studi sui loro eventuali effetti biologici nel lungo periodo (23).

Sostanziale miglioramento alla qualità di vita è stata determinata negli ultimi anni anche dai microinfusori (CSII, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) che permettono la somministrazione di insulina ultrarapida in maniera modulata e continua 24 su 24 ore e consentono l'erogazione di piccoli boli in relazione ai pasti del paziente, riuscendo a mimare in modo ancora più fisiologico la secrezione insulinica di un pancreas sano. I boli del micronfusore possono infatti essere semplici (analoghi a quanto avviene nella somministrazione con le penne o siringhe), ad onda doppia (si può decidere ad esempio di far erogare una percentuale della dose prescelta in un certo tempo e la rimanente nelle successive ore), utile per pasti ricchi di carboidrati e di grassi (classico esempio la pizza) oppure ad onda quadra (bolo rilasciato lentamente in un certo numero di ore) preferibile nel caso di un party o di una festa di compleanno in cui l'alimentazione viene dilazionata in più momenti (24).

E per il futuro?

a ricerca per la cura del diabete sta facendo notevoli passi avanti: il futuro guarda alla possibilità di cura attraverso molti orizzonti. Il primo è quello di associare in uno strumento l'infusione insulinica al monitoraggio continuo della glicemia realizzando un sistema automatico di infusione insulinica autoregolata dalla misura della glicemia tramite un sensore. In altri termini, un vero e proprio pancreas artificiale, un obiettivo a cui la scienza tende da oltre 30 anni e che,

ci auguriamo, possa essere raggiunto nel prossimo futuro. Contemporaneamente, sono partite le sperimentazioni per il trapianto nel fegato di cellule beta, ottenute da cadavere o da cellule staminali. La prospettiva futura è prelevare le staminali dal paziente stesso, farle crescere e differenziare poi reinserirle quando si sono trasformate in beta-cellule; le cellule così ottenute potrebbero essere conservate in apposite "banche", in modo da poter ripetere le inoculazioni se il trattamento non è stato inizialmente efficace.

Il diabete infantile ad Arezzo

resso l'U.O.C di Pediatria dell'Ospedale San Donato esiste una tradizione per la gestione del Diabete in età evolutiva rappresentata egregiamente negli ultimi anni dalla Dott.ssa Anna Rita Fifi e dal Dott. Riccardo Tignani. Sulla scia della dedizione che questi colleghi hanno mostrato nella cura di tale patologia, dopo il loro pensionamento, il Reparto di Pediatria continua a garantire un ambulatorio di Diabetologia Pediatrica che si occupa del follow-up dei bambini affetti da D1TM, della gestione delle problematiche e delle complicanze ad esso connesse (referente Dott.ssa R. Pianigiani).

E' possibile prenotare le visite ambulatoriali con richiesta del medico curante al numero 0575/255531. L'ambulatorio è aperto tutti i giovedì dalle ore 17.00 alle 19.00.

■ Bibliografia

- (1) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011;34:S62-9.
- (2) DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabet Med 2006;23:857-66.
- (3) Bruno G, Maule M, Merletti F, et al; RIDI Study Group. Age-period-cohort analysis of 1990-2003 incidence time trends of childhood diabetes in Italy: the RIDI study. Diabetes 2010;59:2281-7.
- (4) Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nisticò L. Dissecting the genetics of type I diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. Diabetes Metab Rev 1998;14:111-28.

- (5) Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, et al. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. Diabetes 1998;47:1857-66.
- (6) Hyoty H, Taylor KW: The role of viruses in human diabetes. Diabetologia 45:1353-1361.2002
- (7) Kimpimaki T, Erkkola M, Korhonen S, Kupila A, Virtanen SM, Llonen J, Simell O, Knip M: Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. Diabetologia 44:63-69.2001
- (8) Ventura A, Magazzù G, Greco L (1999) Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. Gastroenterology 117:297-303
- (9) Iafusco D, Rea F, Chiarelli F et al, Effect of gluten free-diet on the metabolic control of type one diabetes in patients with diabetes and celiac disease. Diabetes Care 2000; 23: 712-713
- (10) Lonnrot M, Korpela K, Knip M, Ilonen J, Simell O, Korhonen S, Savola K, Muona P, Simell T, Koskela P, Hyoty H: Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. Diabetes 49:1314-1318,2000
- (11) WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation, Jan 14, 2011
- (12) Hanas R. Type 1 diabetes FOURTH US edition. Class Health
- (13) American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2003;26 (Suppl. 1):S51-S61.
- (14) Scavone G, Manto A, Pitocco D, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nu- tritional therapy on glycaemic control in type 1 diabetic subjects: a pilot study. Diabet Med 2010;27:477-9.
- (15) Robertson K, Adolfsson P, Riddell M, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2009;10(Suppl. 12):154-68.
- (16) The Diabetes Control Complication Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in D1TM
- (17) Chase HP, Dixon B, Pearson J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G et al. Reduced hypoglycaemic episodes and impro-

- ved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin. J Pediatr 2003;143;2577-95.
- (18) Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. The pediatric study group of insulin glargine: comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2001;24:2005-6.
- (19) Murphy NP, Keane S, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on

- intensive insulin regimens. Diabetes Care 2003;26:799-804.
- (20) Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. Diabetes Care 2004;27:1554-8.
- (21) Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in chil- dren and adolescents with type 1 diabetes. Diabet Med 2007;24:27-34.
- (22) Hennige AM, Sartorius, T, Tschritter O, Preis-

- sl H, Fritsche A, Ruth P et al. Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo. Diabetologia 2006;49:1274-82.
- (23) Danne T, Deiss D, Hopfenmueller W, von Schuetz W, Kordonouri O. Experience with insulin analogues in children. Horm Res 2002;57(suppl 1):46-53.
- (24) Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta- analysis of randomised controlled trials. BMJ 2002;324:705. ■

DELLE GRAVI CEREBROLESIONI ACQUISITE PRESSO L'AZIENDA SANITARIA LOCALE 8 AREZZO

Daniela Corsi, Stefania Canova, Costanza Cioni, Gianna Del Cucina, Eva Sarcone, Alessandra Zito. Lucia Lenzi*.

*Direttore Agenzia Riabilitazione - UORRF Neuroriabilitazione, Ospedale San Donato, AUSL 8, Arezzo. Centro di Riabilitazione Terranova Bracciolini CRT S.p.a. Ospedale Santa Maria alla Gruccia Montevarchi, Arezzo

■ Riassunto

L'approccio assistenziale e riabilitativo alle persone con GCLA gravi cerebro lesioni acquisite rappresenta un problema di grande rilevanza medica e sociale.

Il percorso riabilitativo dei pazienti con postumi di GCLA deve garantire interventi riabilitativi specifici, intensivi, mirati e proporzionati al bisogno nelle diverse fasi di evoluzione del processo patologico, volti a garantire il massimo recupero funzionale. E' necessario che l' intervento di riabilitazione intensiva di questi pazienti inizi in fase precoce ,a breve distanza dall'evento acuto. L'effica-

cia delle attività di Alta Specialità Riabilitativa dipende dai processi di cura che attraverso interventi valutativi e terapeutici intensivi, influenzano in maniera positiva i processi biologici, favoriscono il recupero, riducono la menomazione, controllano le comorbilità, evitano le complicanze.

La sinergia tra reparti per acuzie Nerochirurgie e Rianimazioni con le strutture per le gravi cerebrolesioni acquisite definite anche codice 75 ha prodotto negli ultimi anni significativi risultati per riduzione delle complicanze secondarie, miglioramento del livello di coscienza e delle condizioni vitali.



Il percorso di riabilitazione consente ottimi risultati se le strutture riabilitative ospedaliere sono inserite in rete con le strutture per acuti ,all'inizio del percorso ,e riabilitative ed assistenziali territoriali ,al termine della riabilitazione intensiva ospedaliera Precoce ingresso in reparti dedicati di riabilitazione dei pazienti con GCLA dal reparto per acuti,interventi di cura e riabilitazione strutturati secondo protocolli e procedure, e a conclusione della fase ospedaliera riabilitativa prosecuzione del percorso riabilitativo /assistenziale del soggetto sul territorio:in famiglia o in strutture residenziali.

Parole chiave

Stato vegetativo, riabilitazione, prognosi, equipe multidisciplinare, percorsi assistenziali ■

Introduzione

Per grave cerebrolesione acquisita (GCA) si intende un danno encefalico diffuso di diversa eziologia, traumatica, ipossica, emorragica, ischemica, tale da produrre un coma di grado medio-grave con GCS (Glascow Coma Scale) <8, di durata superiore alle 24 ore, più o meno associato a segni di danno encefalico focale (2).

Le GCA costituiscono una importante causa di disabilità residua,una patologia acuta che coinvolge numerose funzioni e che richiede un intervento specialistico complesso e un'organizzazione specifica sia sanitaria-riabilitativa che sociale-riabilitativa e assistenziale territoriale.

I momenti di criticità, nella gestione dei pazienti con grave cerebrolesione acquisita (GCA) si presentano nei due tempi:

Precoce trasferimento dall'Area Critica (Neurochirurgia e Rianimazione) verso il reparto di Riabilitazione delle GCA

Dimissioni dalla fase di riabilitazione a termine del Progetto Riabilitativo e reinserimento nella zona di residenza. La riabilitazione delle GCA richiede professionisti competenti e una rete riabilitativa sanitaria che accompagni il soggetto dalla fase di acuzie al rientro a domicilio(1.2).

I professionisti della riabilitazione del-

la nostra AUSL agiscono con il coinvolgimento delle famiglie, elaborano in team (Equipe Riabilitativa) progetti riabilitativi individuali successivamente portati a conclusione tramite programmi individuali inerenti le criticità complessive del paziente, condividendo i percorsi con i professionisti e con i familiari(1).

L'obbiettivo del lavoro svolto nel nostro Centro è quello di garantire il massimo recupero possibile al soggetto con grave GCA, e la missione dei nostri reparti è quella di reinserire il soggetto nel proprio contesto di vita(1).

Indicazioni alla presa in carico riabilitativa

on le società scientifiche sono stati definiti i criteri di accesso ai Centri di riabilitazione Il nostro protocollo, attenendosi alle indicazioni nazionali, prevede che vengano trasferiti nei nostri reparti dalle aree critiche: soggetti in stabilità clinica, senza necessità di monitoraggio continuo cardio-polmonare, in respiro autonomo da almeno 48 ore, non insufficienza acuta di organo o multiorgano, assenza di stato settico, assenza di indicazioni prioritarie ad interventi di chirurgia generale, assenza di processo espansivo alla TC Tomografia assiale computerizzata e assenza di fungo cerebrale nei pazienti trattati con decompressione, assenza di raccolte fluide liquorali evolutive sotto il lembo chirurgico che richiedano procedure chirurgiche(2).

Non sono controindicazioni al trasferimento: presenza di cannula tracheostomica, nutrizione parenterale con catetere venoso centrale, o entrale tramite sondino naso gastrico SNG o PEG Gastrotomia percutanea, crisi epilettiche ancora non completamente controllate con la terapia(2).

Il trasferimento è dai Reparti per Acuti Rianimazioni o Neurochirurgie ed avviene rispettando i seguenti momenti: -invio alla U.O. di Riabilitazione di scheda di segnalazione, relazione clinica, richiesta di eventuale valutazione diretta del paziente,

- -registrazione su lista di attesa secondo i criteri di trasparenza
- -comunicazione del tempo di attesa e programmazione del trasferimen-

to.

Modalità di presa in carico riabilitativa

a presa in carico è del team di professionisti

Nella ASL 8 i soggetti con GCLA effettuano la riabilitazione intensiva ospedaliera presso il presidio ospedaliero del Valdarno nel Centro di Riabilitazione spa.CRTspa

I professionisti della riabilitazione dopo un periodo di osservazione formulano un progetto riabilitativo individuale PRI condiviso con i familiari del paziente e tra professionisti del CRT spa .Il progetto riabilitativo individuale ,di cui è responsabile il medico specialista della riabilitazione prevede che siano perseguiti obbiettivi a breve medio e lungo termine. Per raggiungere gli obbiettivi prefissati dal PRI ciascun professionista elabora i programmi necessari(1,2,3)

Fondamentale, all'ingresso del paziente, è la acquisizione di informazioni sullo stato clinico del paziente e delle sue funzioni vitali con un monitoraggio in continuo della pressione arteriosa (PA), della frequenza del respiro e frequenza cardiaca, della saturazione periferica e la valutazione con emogasanalisi (EGA) dell'assetto respiratorio metabolico ed elettrolitico, lo stretto monitoraggio delle infezioni con gli esami di laboratorio(2).

La valutazione cognitivo-comportamentale del paziente è fatta secondo il protocollo di minima delle GCA prodotto dalla Società scientifica di Riabilitazione SIMFER.

Questo strumento raccoglie informazioni riguardanti l'evento acuto, i danni associati, la situazione premorbosa e si compone di scale di valutazione convalidate che permettano di avere un quadro del paziente uniforme, con valutazioni stardardizzate e per questo comprensibili a tutti gli operatori e a livello della società scientifica.

Si valutano così:

- -Livello di coscienza, consapevolezza disabilità motoria, sensoriale e cognitivo-comportamentale
- Il Protocollo di Minima comprende la Glasgow Coma Scale (GCS) all'epoca dell'evento acuto, la Glasgow Outcome Scale (GOS), Level of Cognitive Functioning (LCF), Disability Rating

Scale (DRS) al momento della valutazione all'ingresso in Riabilitazione, oltre che una serie di informazioni sulla eziopatogenesi del danno primario, sui danni secondari e la comorbilità. Contestualmente si effettua una valutazione strumentale con l'esecuzione di alcuni esami strumentali: l'elettrocardiogramma (ECG), elettroencefalogramma (EEG), della durata di 24

lutazione strumentale con l'esecuzione di alcuni esami strumentali: l'elettrocardiogramma (ECG), elettroencefalogramma (EEG) della durata di 24 ore che permette di evidenziare la presenza di un ritmo sonno-veglia e i potenziali evocati somatosensoriali agli arti superiori, una TC cranio diretta ed una radiografia del torace di routine(1,2).

La presa in carico clinico-funzionale del paziente con GCA prevede la stabilizzazione ed il trattamento dei vari aspetti: emodinamico, respiratorio, metabolico, idroelettrolitico(1).

Particolare cura viene dedicata all'apporto nutrizionale che è fondamentale per il mantenimento di una integrità cutanea e alla regolarizzazione di alvo e diuresi con compilazione di un bilancio idrico.

Oltre a determinare una stabilità clinica, la valutazione funzionale del paziente comporta anche la gestione e terapia di vari aspetti che fanno da corollario nelle

gravi cerebrolesioni acquisite come le sindromi disautonomiche, il rischio epilettico, il rischio trombo-embolico, l'agitazione psicomotoria(2,3).

Contestualmente al lavoro sul paziente i familiari iniziano un percorso di elaborazione con lo Psicologo del Centro e avviano le procedure necessarie al rientro sul territorio del paziente con la collaborazione della Assistente sociale.

Elaborazione del Progetto Riabilitativo Individuale

A lla valutazione iniziale e alla osservazione segue la formulazione in team multiprofessionale del progetto riabilitativo individuale con relativi programmi(1,2,3).

La letteratura non dà indicazioni su procedure ed esami strumentali che consentano una prognosi certa riguardo al recupero della coscienza. Tuttavia alcuni indicatori quali il tempo intercorso dall'evento acuto, il tipo di lesione anatomica, i danni associati, l'età, la comorbidità ed i risultati di

alcuni esami strumentali come i potenziali evocati di tronco e somatosensoriali uniti alla osservazione clinica del paziente ci consentono di poter orientare la prognosi rispetto alla disabilità residua già nel periodo iniziale di ricovero(2,3).

Il Progetto è condiviso con la famiglia e già nel corso della prima riunione di team multiprofessionale allargata, si condivide il progetto con i servizi territoriali di residenza del soggetto, con segnalazione scritta al Punto Unico di Accoglienza (PUA) della zona di residenza del paziente e, quando possibile, con la presenza nel corso della prima riunione del Servizio Sociale di Zona(3).

Alla famiglia si chiede di individuare il prima possibile un caregiver, che inizia subito una formazione per l'assistenza del Paziente e si rapporta con i servizi territoriali della zona di residenza per gli ausili.

Il progetto riabilitativo prevede obbiettivi a breve, medio e lungo termine, con i tempi necessari per raggiungerli e indica gli strumenti necessari per ottenerli. Viene verificato di norma settimanalmente nel corso della riunione di reparto e periodicamente in riunione di team allargata con i familiari, il Medico di medicina generale, i servizi territoriali(2,3).

Protocollo di gestione clinica

el periodo iniziale si ricerca la stabilità clinica e delle funzioni vitali per il raggiungimento di un controllo emodinamico, respiratorio, metabolico ed elettrolitico(1,3).

E' la fase in cui il soggetto ,nel CRTspa è monitorizzato per 24 ore al giorno ed è previsto anche il monitoraggio prolungato delle funzioni neurofisiologiche corticali attraverso l'elettroencefalogramma.

Di particolare rilievo risulta assicurare: -una corretta nutrizione per via enterale o con precoce svezzamento dal SNG ed una nutrizione completa per os o, se non possibile, con il precoce posizionamento della PEG.

- -individuazione e controllo farmacologico delle sindromi disautonomiche, -controllo delle infezioni,
- -controllo del rischio tromboembolico, -controllo dell'epilessia,

-valutazione dei danni associati e della eventuale comorbidità(3).

Il tentativo di raggiungimento di una stabilità clinica si accompagna alla valutazione sulla possibilità di poter svezzare il paziente da alcuni presidi quali la tracheotomia e il SNG: la riduzione del fabbisogno del supporto di ossigeno, la presenza di una tosse efficace con conseguente protezione delle vie aeree, l'assenza di processi flogistici polmonari, la presenza di continenza glottica alla visita otorinolaringoiatria in fibroscopia rappresentano i presupposti per il protocollo di svezzamento dalla tracheotomia(4). La presenza di riflesso della deglutizione associata a quelli di protezione delle vie aeree sono invece alla base per lo svezzamento per os del paziente. La valutazione clinica con i vari test dell'acqua, con vitto semisolido si possono in alcuni casi associare all'esecuzione di esami strumentali come lo studio dinamico del tratto faringo esofageo (4).

Alla base dell'attuazione di questi protocolli di svezzamento dalla tracheostomia e dal SNG o PEG sta una stabilità clinica del soggetto ed il recupero del livello di vigilanza. Identico concetto sussiste per la gestione dell'alvo neurologico e della vescica, in quanto anch'essi si intrecciano con problemi clinici frequenti: calcoli renali, coprostasi.

I Programmi relativi al miglioramento del livello di responsività, agli aspetti cognitivi e comportamentali prevedono protocolli interni di rieducazione cognitiva, terapie farmacologiche, nursing infermieristico personalizzato(5).

La presa in carico motoria prevede una verticalizzazione passiva attraverso letti basculanti per l'adattamento emodinamico e cardiologico all'ortostatismo; il posizionamento precoce su unità posturale.

Gli obiettivi a medio termine comportano il mantenimento di una stabilità clinica principalmente minata dal rischio di epilessia tardiva e dalle infezioni(3). Motoriamente la complicanza più importante è lo sviluppo di un ipertono con posture patologiche. Il primo approccio è solitamente l'introduzione in terapia di miorilassanti sia ad azione centrale che periferica oltre



all'applicazione di ortesi, o l'infiltrazione intramuscolare di tossina Botulinica (1.3).

E' frequente la evoluzione in ipertonia resistente con la necessità di posizionamento della pompa per somministrazione di Baclofen intratecale.

Fase della dimissione ospedaliera e reinserimento

I procedere del percorso riabilitativo segna i tempi della dimissione o del proseguire della riabilitazione con obbiettivi diversi da quelli iniziali. Una modificazione del livello di responsività, il tempo intercorso dall'evento acuto, la sede della lesione, gli studi neurofisiologici, il raggiungimento o meno di una stabilità clinica ed il bilanciamento delle funzioni vitali permettono una determinazione della dimissibilità del Paziente.

Si possono distinguere essenzialmente due percorsi (5).

I soggetti che non escono dal livello di stato vegetativo o minima coscienza

Questi effettuano un percorso con progetto di tipo assistenziale territoriale.

In questo caso I caregiver (di solito un familiare) vengono istruiti all'assistenza, si predispone un programma assistenziale sul territorio in collaborazione con i servizi sociali della zona di residenza, si prescrivono gli ausili che l'ufficio protesi della ASL 8 consegna al paziente.

Viene attivato il Servizio di Nutrizione Clinica che ancora prima della dimissione predispone perché il soggetto sia seguito a domicilio per gli aspetti nutrizionali: con personale specializzato, con rifornimento di nutrizione personalizzata NET Nutrizione enterale.

Per soggetto portatori di tracheo o in 02 terapia si attiva il servizio di di Pneumologia territoriale.

Prima della dimissione dal reparto per GCLA il Medico di base, l'assistente sociale del territorio, il responsabile del distretto conoscono il paziente e si scambiano informazioni con i professionisti della riabilitazione tramite incontri programmati, nel periodo successivo contatti con il care giver permettono aggiornamenti costanti, così da poter rivalutare il paziente e formulare un nuovo progetto PRI nel caso in cui la situazione clinica si modifichi.

Per una rivalutazione in team dei vari aspetti, sono previsti brevi periodi di ricovero del soggetto con GCLA, di solito calendarizzati a distanza di qualche mese dalla dimissione.

Nel caso di soggetti in cui il rientro a domicilio è impossibile o debba essere procrastinato a causa di gravi situazioni familiari o all'assenza di supporto familiare, o non accettazione della prognosi, la nostra ASL 8 prevede la possibilità di accesso in RSA come enunciato dal PSR 1999-2001 punto 5. RSA residenza sanitaria assistenziale ovvero una struttura residenziale extraospedaliera che fornisce servizi per la tutela e l'assistenza di persone non autosufficienti che necessitano di cure nelle 24 ore; cure che non possono essere soddisfatte in ambito familiare. Tali strutture prevedono il coinvolgimento della famiglia, al di fuori delle procedure ospedaliere secondo i requisiti contemplati nei PSR della Regione Toscana, la DRT 402, il Nucleo Coma dell'ASL8 ed altre esperienze distribuite nel territorio nazionale. Nella nostra ASL all'nterno di RSA in Valdarno e ad Arezzo sono previsti moduli con letti dedicati a soggetti in Stato vegetativo o Minima coscienza o con necessità di supporto alle funzioni vitali (tracheo,peeg,ventilazione meccanica) all'interno dei quali viene garantita una prestazione assistenziale personalizzata ai soggetti con GCLA. I candidati all'accesso in queste strutture sono essenzialmente soggetti che in seguito a GCA hanno sviluppato un quadro di: stato vegetativo, Minimal Responsive, Sindrome locked-in, pazienti con bassa responsività protratta, pazienti con grave alterazione comportamentale secondaria a GCA, che necessitano di un setting di transizione.

Anche in questo caso l'articolazione delle prestazioni avviene a secondo di diversi livelli di intensità di cure ovvero, in parte a prevalenza riabilitativa, in parte socio-sanitaria con una forte integrazione della famiglia e delle associazioni. Essa si configura quindi come un nodo della rete delle GCA con lo

scopo di realizzare un percorso definito con un'offerta assistenziale specifica, assicurare un adeguato livello di osservazione, cura e riabilitazione del paziente e di aiuto alle famiglie nella fase post-riabilitativa

I soggetti che escono dal livello di stato vegetativo o minima coscienza

Paziente con GCLA presenti un maggior contatto con l'ambiente e si preveda il recupero di ulteriori funzioni si redige un progetto riabilitativo di struttura con trasferimento in reparti di degenza a minore impegno internistico; il soggetto prosegue riabilitazione in regime ospedaliero codice 56, in regime extraospedaliero codice ex 26 residenziale semiresidenziale o in ambulatorio all'interno del CRT spa, che è accreditato per tutti i percorsi, o nel distretto di residenza.

Sono questi pazienti in cui il progetto riabilitativo individuale è finalizzato al recupero di maggiori autonomie motorie, espressive, cognitive, emozionali e nella sostanza al recupero delle ADL.Atività di day living quotidiane, sociali, lavorative.

In questi casi al progetto riabilitativo individuale concepito nella prima fase viene fatto seguire un progetto di reinserimento lavorativo o scolastico in cui gli operatori della riabilitazione riducono progressivamente la loro presenza restando come consulenti.

Conclusioni

Gli interventi di Riabilitazione sono un complesso di azioni finalizzate a garantire al disabile la massima partecipazione sociale ed economica con la minore restrizione possibile delle sue scelte operative indipendentemente dalla gravità delle menomazioni e delle disabilità al fine di contenere la condizione di handicap.

In questo ambito vanno collocate le risposte per la tutela e la qualità di vita dei pazienti completamenti non autosufficienti come i soggetti GCLA che restano in stato vegetativo o in minima responsive (3).

Il percorso della ASL 8 nelle varie fasi: accesso in fase precoce del soggetto con GCLA dai reparti per acuti al repar-

to del CRT spa nel presidio ospedaliero del valdarno, il processo di riabilitazione intensiva attraverso l'attuazione di protocolli validati, l' integrazione con i servizi del territorio, prosecuzione del percorso riabilitativo assistenziale dopo la fase intensiva ospedaliera a domicilio o in RSA, consente di offrire una risposta qualificata ed efficace.

La rete dei servizi e la programmazione del percorso riabilitativo del soggetto con GCLA, il processo di riabilitazione intensiva che cura il paziente nel rispetto di protocolli aderenti a Linee guida e EBM si svolge nella Ns realtà in un processo continuo dalla fase di acuzie fino al rientro al domicilio, gli interventi assistenziali riabilitativi co-

stituiscono un insieme integrato senza sovrapposizioni, interventi impropi, sprechi.

Questo consente di dare risposte efficaci ai bisogni complessi dei pazienti con GCLA.

■ Bibliografia

- Proietti R. II percorso assistenziale nello stato vegetativo: aspetti regolatori
 Neurol Sci 2006, 27; XXXVII Congresso SIN-Multi-Society Task Force on PVS (1994) Meical aspects of the persistent vegetative state. Statement of a multi-society task force.
 New Engl J Med 21:1499-1508
- Consensus Conference Modena 2000 (2001) modalità di trattamento riabilitativo del traumatizzato cranio-encefalico in fase acuta, criteri di trasferibilità in strutture ria-

bilitative e indicazioni a percorsi appropriati. Documento conclusivo della giuria e raccomandazioni. Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa 15:29-39

Progettare la riabilitazione- Il lavoro in team interprofessionale. A cura di Nino Basaglia (Edi-Ermes. 2002)

- Nino Basaglia -Trattato di Medicina Riabilitativa-Ed Idelson Gnocchi
- 4) C. riverberi, F. lombardi :Tracheotomia e disfagia nel garve cerebroleso: scegliere, valutare e riabilitare (Ed. Del Cerro ,2007)
- 5) Formisano R,Penta F: Protocollo diagnostico-terapeutico del grave traumatizzato cranico con coma prolungato post traumatico . 2001 63p Rapporti ISTISAN 01/26 ■

Seminario

"ATTUALITÀ ENPAM E LA PREVIDENZA NEL FUTURO"

promosso dall'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della Provincia di Arezzo e Fondazione ENPAM Arezzo, Ordine dei Medici di Arezzo (Viale Giotto 134)

23 Giugno 2012 dalle ore 9.00 alle ore 13.00

Relatore: Presidente Vicario ENPAM

Dr. Alberto Oliveti



DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA

Giovanni Coniglio

Spec. Tisiologia, malattie apparato respiratorio, Allergologia e Immunologia clinica

'inizio della diagnostica allergologica va fatto risalire al 1880, anno in cui Charles Blackley, affetto da oculorinite primaverile, preparò e si instillò un estratto pollinico nel naso e nella congiuntiva riproducendone i sintomi ed effettuando così il primo test di provocazione con estratto allergenico. Egli stesso inoltre, applicando l'estratto su cute scarificata ed osservando la comparsa di un pomfo, eseguiva in tale maniera il primo prick test.

Cento anni fa invece Leonard Noon (Lancet: "Prophylactic inoculation against hay fever") compiva i suoi studi su allergici usando polline di Phleum Pratense raccolto nel giardino di casa dalla sorella Dorothy, estratto in acqua distillata e bollito per 10 minuti, iniziando i primi tentativi di terapia iposensibilizzante.

Nel 1920 Prausnitz e Küstner dimostrarono come alla base della sensibilizzazione allergica vi fosse una molecola del siero che definirono "reagina". Nel 1967 Ishizaka identificò nella nuova classe immunoglobulinica E (IgE) la natura della "reagina". Successivamente Wide et al. misero a punto il Radioallergosorbent test (RAST) per il dosaggio delle IgE specifiche, avviando l'era della diagnostica allergologica in vitro.

L'estratto allergenico

'estratto allergenico, di derivazione ambientale, è costituito da una complessa miscela di proteine allergeniche e non allergeniche: si consideri che l'elettroforesi del polline grezzo di graminacee presenta oltre 1200 bande proteiche ed ovviamente non tutte hanno significato allergenico. Tale miscela proteica è ottenuta da fonti biologiche ben definite (acari, polline, derivati epiteliali di animali, etc.) per estrazione e purificazione, divenute nel tempo sempre più accurate. La successiva fase prevede che gli estratti commerciali vengano standardizzati secondo metodiche purtrop-

po diverse nell'ambito delle diverse Industrie produttrici con risultati non confrontabili tra loro.

Altre rilevanti problematiche sono legate alla rappresentatività e variabilità della composizione degli estratti diagnostici riscontrabili anche nell'ambito di una stessa Industria, con diversità tra i vari lotti, e rapportabili principalmente a:

*caratteristiche della fonte dell'estratto, che non è sempre la stessa;

*provenienza della fonte dell'estratto, frutto delle diverse realtà ambientali (ne sono esempio i pollini tra il Nord e il Sud Europa);

*scarsa presenza di particolari allergeni in una fonte allergenica (molti allergeni pollinici, come la profilina, sono presenti solo nel polline maturo, così come nel frutto acerbo ci sono meno molecole allergizzanti rispetto a quello maturo);

*scarsa estrazione o degradazione di alcuni allergeni pollinici come nel caso del cipresso o degli allergeni alimentari;

*variabilità di espressione antigenica, come può aversi per esempio a carico dell'Aspergillus fumigatus in dipendenza delle condizioni di coltura; *contaminazioni allergeniche in fonti non correlate (esempio acari-estratti di forfora animale), etc. Inoltre alcune componenti possono essere presenti in un dato estratto solo in minima proporzione – allergeni minori - e non permettono di valutare tutta la popolazione con lo stesso risultato; e d'altronde è dimostrato come vi siano allergici sensibilizzati prevalentemente o esclusivamente ad allergeni minori e che rappresentano una vera e propria sfida diagnostica allergologica.

Comunemente gli allergeni vengono distinti in allergeni "maggiori" o "minori" sulla base della frequenza con la quale inducono sensibilizzazione. Un allergene è definito maggiore quando verso esso è sensibilizzato oltre il 50% dei pazienti allergici e usualmente rappresenta un marker di sensibilizzazione primaria; al contrario gli allergeni mi-

nori sono quelli verso i quali è sensibilizzata una percentuale di pazienti inferiore al 50%.

Gli estratti allergenici utilizzati nella diagnostica, sia in vivo sia in vitro, difettano infine soprattutto in specificità non consentendo di discriminare nei poli-sensibilizzati (la gran parte della popolazione allergica) le sensibilizzazioni multiple dalle false positività dovute alla cross reattività verso pan-allergeni comuni a varie fonti biologiche (alimenti, pollini, animali, insetti, etc.); ed inoltre non permettono di valutare, specie nelle allergie alimentari, le sensibilizzazioni potenzialmente sistemiche, gravi e fatali (orticaria, shock anafilattico), da quelle più lievi (sindrome orale allergica) dovute ad uno stesso alimento: essi indicano solo che il paziente è sensibilizzato verso una determinata fonte allergenica, ma non ne definiscono la natura della singola molecola allergenica responsabile.

Allergeni

Allergene è quella molecola – proteica o glicoproteica – capace di legare le IgE specifiche e di indurre una reazione allergica.

Gli allergeni possono appartenere al regno vegetale o al regno animale e possono svolgere funzioni di diversa natura: enzimatiche, metaboliche, strutturali (associazione al citoscheletro) o di deposito.

Ogni sorgente allergenica contiene diverse proteine allergeniche e ogni allergene può presentare un determinato numero di determinanti antigenici o epitopi, il reale sito di sequenze aminoacidiche tridimensionali riconosciute dal corrispondente anticorpo (IgE, IgG, etc.) secondo un quadro di multivalenza immunologica. Non esistono quindi – per esempio - IgE specifiche per il latte (fonte allergenica) ma esistono IgE specifiche rivolte verso i determinanti epitopici della caseina o di altre proteine allergeniche contenute nel latte.

Un epitopo è formato da aminoacidi che, se presenti in forma contigua sulla struttura primaria della proteina, viene definito "lineare" o "sequenziale". Per la loro struttura tale allergene è stabile al calore e alla digestione enzimatica a livello gastrico.

Un epitopo invece viene definito "conformazionale" qualora sia il risultato di sequenze aminoacidiche poste su differenti siti della molecola, non contigui ma che, a seguito del ripiegamento che caratterizza la struttura tridimensionale di tutte le proteine, vengano a trovarsi adiacenti e costituire una nuova struttura con caratteristiche tali da poter essere riconosciuto come antigene da un anticorpo. Essendo in natura le molecole proteiche configurate in struttura terziaria, che del resto è quella che ne determina le caratteristiche e la funzione, gli allergeni si presentano più frequentemente sotto forma di epitopi conformazionali.

Il numero e il tipo di epitopi conformazionali che caratterizzano ciascuna proteina allergenica è scarsamente conosciuto.

L'aspetto conformazionale comporta che un allergene denaturato (quindi un allergene che ha perso la sua struttura terziaria e ha verosimilmente danneggiato la struttura secondaria) mantenga solo gli epitopi sequenziali. Molte proteine allergeniche, se sottoposte al calore o all'azione di enzimi proteolitici, come avviene durante la preparazione dei cibi e la cottura o durante il processo digestivo, vengono denaturate subendo modificazioni con conseguente perdita degli epitopi conformazionali (e conseguente distruzione di tali allergeni), ma con possibile smascheramento di epitopi lineari.

Affinché un allergene possa scatenare una reazione allergica deve poter penetrare l'organismo attraverso le membrane mucose ed essere presentato al sistema immunitario. La sensibilizzazione agli allergeni può avvenire sia per via inalatoria (allergeni inalanti) sia per via gastrointestinale (allergeni alimentari). Da questo ultimo punto di vista gli allergeni alimentari sono stati suddivisi in 2 classi:

Allergeni alimentari di classe I, costituiti da proteine resistenti alla digestione proteolitica e al calore, in grado di comportarsi da allergeni sensibilizzanti a livello gastrointestinale: sensibilizzazione primaria. E'stato suggerito, che i principali epitopi degli allergeni di classe I siano di tipo lineare.

Allergeni alimentari di classe II, costituiti da proteine facilmente degradabili, non resistenti al calore e alla digestione – molto verosimilmente di tipo conformazionale -, generalmente incapaci di provocare sintomi sistemici e che causano sintomi per lo più localizzati al cavo orale (sindrome orale allergica) in quanto, degradati successivamente a livello gastrico, perdono il loro potere antigenico. I sintomi compaiono previa sensibilizzazione ad allergeni omologhi, altamente simili, contenuti nei pollini: sensibilizzazione secondaria.

Noi sappiamo infatti che anticorpi sintetizzati verso strutture proteiche omologhe possono legare strutture proteiche similari anche di differenti specie, determinando la cross-reattività.

Questo fenomeno di co-riconoscimento spiega come mai alcuni pazienti possano presentare reazioni assumendo alimenti allergizzanti mai prima ingeriti.

Si ritiene che sia necessaria una omologia aminoacidica del 50-70% per potersi determinare la cross-reattività ed effettivamente a lunghe sequenze aminoacidiche altamente omologhe corrisponde un posizionamento molto simile delle strutture secondarie (alfa eliche e beta-sheet) che costituiscono una parte significativa della struttura terziaria.

Allergeni ricombinanti

'era dell'allergia molecolare, iniziata nei primi anni novanta con il clonaggio dei geni codificanti per gli allergeni più comuni, ha rivoluzionato la diagnostica allergologica. Infatti, la disponibilità, all'interno di ciascuna sorgente allergenica, delle sue componenti, singolarmente clonate o comunque isolate dall'estratto di partenza, consente di dissezionare la reattività IgE di ogni paziente, ovviando a tutte le criticità.

Negli ultimi anni centinaia di molecole allergeniche provenienti da diverse fonti allergeniche sono state identificate, clonate e sequenziate grazie all'uso di tecniche di biologia molecolare ed espresse come molecole ricombinanti in cellule procariote o eucariote in forme tali da mantenere l'attività biologica e la struttura anti-



genica della molecola nativa: tali molecole sono state rese disponibili per la diagnostica allergologica.

La purificazione degli allergeni ricombinanti è un processo complesso poiché prevede la clonazione di un gene che codifica per l'allergene e sviluppa un sistema per l'espressione delle proteine in un ospite. Il sistema più comune è basato su un ceppo di enterobatteri gram-negativi (Escherichia coli).

La tecnologia ricombinante assicura una qualità costante nel tempo: permette la produzione di elevate quantità di antigene e garantisce alti livelli di purezza con elevata stabilità proteica anche nella struttura conformazionale.

Le molecole ricombinanti hanno una sensibilità superiore al 70% nel mimare la fonte allergica.

Un vantaggio invece degli allergeni purificati naturalmente nei confronti di quelli ricombinanti, consiste nella possibilità di ottenere un più elevato grado di corrispondenza con gli agenti sensibilizzanti, includendo le rappresentazioni delle isoforme, del ripiegamento delle proteine e delle modificazioni post-translazionali.

Negli ultimi anni sono stati caratterizzati a livello molecolare oltre 2000 allergeni. L'analisi dei database indica che le molecole allergeniche possono appartenere a oltre 120 distinte famiglie proteiche, anche se in realtà gli allergeni responsabili della maggior parte delle reazioni allergiche sono ristretti a poche famiglie con un ristretto numero di funzioni biologiche.

Profilo allergenico del paziente

ssere allergico verso una determinata fonte non significa necessariamente essere sensibilizzato a tutte le proteine allergeniche in essa presenti.

Ogni paziente ha un suo profilo di sensibilizzazione, cioè può avere IgE specifiche per molecole di diversi allergeni o per molecole diverse di uno stesso allergene e con diversa espressione quantitativa, che in parte è dipendente dall'esposizione ambientale, in parte dipendente dalla genetica del singolo soggetto.

La caratteristica peculiare di tali mole-

cole allergeniche è quella di avere delle caratteristiche costanti e di rappresentare singole componenti molecolari indipendentemente dalla fonte biologica di provenienza e di fornire quindi importanti informazioni cliniche specie a livello di definizione diagnostica tra possibili co-sensibilizzazioni a molecole genuine, specifiche per il polline o l'alimento o l'imenottero ed eventuali invece cross-reattività nei pazienti che risultino, con la diagnostica tradizionale, come polisensibilizzati a pollini diversi o a pollini ed alimenti.

Una diagnostica basata sugli estratti allergenici, infatti, può arrivare solo alla identificazione della sorgente allergenica (es. allergia alla betulla, agli acari, etc), ma non ad identificare l'entità molecolare verso cui un paziente si è sensibilizzato.

E questo è importante se si considera che l'allergia verso un polline (per esempio le graminacee), può essere determinata dalla presenza di IgE rivolte verso diverse proteine con diverse funzioni. Alcune di queste proteine allergeniche sono altamente conservate e sono presenti in forme omologhe in specie botaniche fra loro non tassonomicamente correlate (le famiglie cui tali proteine appartengono vengono definite pan allergeni); altre molecole, invece, sono dotate di specificità a livello di specie o genere botanico. Quest'ultime sono molecole utili per definire una sensibilizzazione primaria ("genuina") verso la singola specie pollinica.

La conoscenza dell'esatta molecola responsabile dei sintomi clinici permette quindi di differenziare tra allergie genuine, specifiche per quel polline o quell'alimento e, nel caso dell'allergia agli alimenti, di ipotizzare la potenziale gravità o meno della sensibilizzazioni.

Un esempio per tutti è quello dell'allergia a frutti appartenenti alle Rosaceae, dove se un paziente risulta sensibilizzato a molecole appartenenti alla famiglia delle Lipid Tranfer Proteins (LTPs) può presentare reazioni sistemiche gravi, mentre se è sensibilizzato a molecole appartenenti alla famiglia delle profiline, presenta in genere solo disturbi locali lievi (sindrome orale allergica) e comunque può assu-

mere tale frutta se cotta dal momento che sono molecole termolabili.

Nel caso dell'allergia all'uovo, la presenza di una positività all'ovomucoide (Gal d 1) sembra associarsi ad un maggiore rischio di reazioni avverse rispetto a pazienti sensibilizzati ad altre proteine (ovoalbumina- Gal d 2; ovotransferrina-Gal d 3; lisozima) e comunque, essendo una molecola termoresistente, può provocare reazioni anche dopo ingestione di cibi cotti.

Infine, molto importante in relazione agli allergeni inalanti, l'individuazione dell'esistenza di molecole genuine può fornire ulteriori informazioni sulla prescrittibilità di eventuali Immunoterapie specifiche e quindi sulla loro risposta terapeutica.

Famiglie allergeniche

Vi sono molecole ubiquitariamente presenti nel mondo vegetale (pan-allergeni) classicamente rappresentate dalle profiline e dalle polcalcine. I pan-allergeni sono mutualmente esclusivi.

Profiline

La profilina è una componente importante del citoscheletro di tutte le cellule eucariotie, dal polline di erbe e di alberi, alla frutta, dai vegetali al lattice; La sua funzione biologica nelle piante è costituita dalla riorganizzazione dei microfilamenti durante i normali processi di accrescimento.

Pazienti con IgE specifiche verso la profilina, possono quindi manifestare reazioni allergiche verso pollini, piante, verdure, frutta, semi, spezie, lattice.

E'un pan-allergene, spesso chiamato in causa nel caso di reattività multiple ai test cutanei. In tal caso non si tratta di co-sensibilizzazioni, ma di crosssensibilizzazioni, dovute alla reattività crociata tra molecole omologhe contenute nei diversi estratti, ottenuti a partire da varie specie botaniche. Condividono una omologia di sequenza superiore al 75% anche tra membri di organismi distanti filogeneticamente, con una struttura secondaria e terziaria molto similare ed una stessa funzione biologica altamente conservata.

Le Profiline, essendo gastro- e termolabli, sono raramente associate a sintomi clinici, ma possono causare dimostrabili o anche severe reazioni in una piccola minoranza di pazienti.

Polcalcine

Esse sono proteine contenute nei pollini, ma non in altri tessuti delle piante e quindi, a differenza delle profiline, non sono responsabili di SOA. Queste proteine presentano anch'esse una alta omologia. Non è chiara la loro funzione biologica, probabilmente controllano il livello intracellulare di calcio durante la germinazione del polline.

La rilevanza clinica è al momento controversa. L'esteso periodo di dispersione aerea delle Polcalcine, rilasciate da differenti specie polliniche, potrebbe essere causa di sintomi respiratori persistenti e prolungati, non correlati alla fioritura di una singola sorgente allergenica, anche perché si è notato come la maggioranza degli allergici alle Polcalcine sono al contempo potenzialmente allergici verso tutte le molecole genuine dei vari pollini: in altre parole tali allergici sono realmente poli-reattivi per cui l'immunoterapia potrebbe risultarne inefficace.

Proteine Bet v 1 omologhe / Pr-10

Sono largamente distribuite nel regno vegetale, mostrando un elevato livello di omologia che tuttavia decresce partendo dall'ordine delle Fagales, passando attraverso la famiglia delle Rosaceae, per arrivare fino alle Apiaceae.

Essa quindi è una vasta famiglia costituita da distinte entità, per cui la popolazione ad essa sensibilizzata è eterogenea con una quota che riconosce solo gli allergeni presenti nei pollini di alberi , una parte che riconosce solo gli allergeni di tale famiglia posti nei semi, un'altra parte che riconosce prevalentemente tali molecole nella frutta; tali allergeni sono termolabili ma possono suscitare anche reazioni violente da mancata gastrolabilità o per la concomitanza di altri meccanismi di assorbimento che possano venire esaltati.

LTP - Non specific lipid transfer proteins

Tali proteine sono resistenti alle alte temperature, alla proteolisi e a pH

estremi grazie alla loro conformazione sterica rigidamente conservata da legami disolfuro. Per la loro resistenza al calore e alla digestione peptica esse, a differenza delle PR-10 e delle profiline, possono associarsi a manifestazioni cliniche importanti anche con cibi cotti: dalla sindrome orticaria-angioedema sino a reazioni sistemiche anafilattiche.

Reazioni sistemiche possono verificarsi con l' ingestione non solo di frutti appartenenti alla famiglia delle Rosacee (ad alta omologia ed in cui tali molecole si concentrano quasi esclusivamente nella buccia), ma anche di specie botaniche non strettamente correlate quali, noci, nocciole, ed altri alimenti ancora. E'stato dimostrato che il coinvolgimento di specie biologicamente non correlate è direttamente proporzionale al livello delle IgE specifiche per le lipid transfer proteins della pesca.

In Italia e nel Sud Europa l'alimento attraverso cui avviene la sensibilizzazione primaria è rappresentato in genere appunto dalla pesca. Nell'Europa Centrale e Settentrionale l'allergia alle Rosacee vede coinvolta invece principalmente la mela con evidenza di sintomi soprattutto loca li e non sistemici; infatti il riconoscimento primario si verifica a carico della Betulla, endemica in tali zone, ed indirizza verso una sensibilizzazione primaria e fondamentale verso la Profilina o le Pr-10 cui segue per cross-reattività quella alle Rosacee.

La via di sensibilizzazione primaria è quella intestinale.

I sensibilizzati alle LTP appartengono a tre classi differenti, caratterizzati dal riconoscimento di tali molecole nei semi, nella frutta e nei pollini: tali allergeni in parietaria ed olivo non sono correlabili con quelli presenti negli alimenti.

Storage proteins

Tali proteine si trovano nella parte interna di semi e noccioli, rappresentando una sorgente di materiale per l'accrescimento delle nuove piante. Sono spesso stabili e resistenti al calore per cui possono dare sintomi anche con cibi cotti. Molteplici proteine delle arachidi appartengono a tale famiglia, oltre noci, noccio-

la, sesamo, etc. Anche la soia transgenica sembra presentare un allergene che possa rientrare in tale famiglia per cross-reattività con l'albumina 2S della noce brasiliana. Il modo di cottura, il tipo di trattamento termico influenzano l'espressione di alcune molecole di tale famiglia: è stato dimostrato come le arachidi cotte al forno hanno un contenuto di Ara h1 superiore 22 volte a quello dell'arachide non cotta probabilmente per smascheramento di epitopi lineari interni. Da ciò derivano diverse modalità di sensibilizzazione e gravità se è vero che esse sono minori in India (dove si effettua la bollitura delle arachidi) rispetto agli USA ed Inghilterra (ove se ne effettua la tostatura).

Gli allergici a prodotti ittici sono sensibili nella stragrande maggioranza dei casi alla Tropomiosina, in minor misura alla Parvalbumina ed infine all'Anisakis (20%) secondo ben stabilite fasce di età; anche tali famiglie sono mutualmente esclusive.

Le Parvalbumine presentano una correlazione estremamente significativa, sono cioè co-riconosciute nella grande maggioranza dei casi in due gruppi di molecole che si comportano in maniera simile, venendosi così a identificare due cluster di riconoscimento. Esse sono stabili al calore e alla digestione per cui presentano reazioni anche con cibi cotti.

Le Tropomiosine sono conosciute da parecchio tempo, essendo noto come alcuni soggetti con sensibilizzazione agli acari possono presentare sintomi respiratori, cutanei e a volte sistemici in seguito ad ingestione di crostacei o lumache. Numerosi studi hanno dimostrato come ciò sia legato a una sensibilizzazione alla tropomiosina, proteina presente in forma altamente conservata fra le varie specie di invertebrati quali artropodi, insetti, crostacei, molluschi, e quindi le IgE specifiche prodotte a partire dalla tropomiosina di una di questi invertebrati presenta un alto grado di cross-reattività con tutte le altre; non ci sarebbe cross-reattività, invece, con le tropomiosine dei vertebrati.

La tropomiosina è un panallergene dell'apparato muscolare dei pesci invertebrati; è una proteina legante l'actina presente nelle fibre muscolari ed



è un marcatore di cross-reattività tra crostacei, acari e scarafaggi.

Essa è gastro- e termoresistente. Infine i CCD (CROSS REACTIVE CARBO-HYDRATE DETERMINANT) sono molecole presenti in tutte le proteine vegetali ed anche negli insetti per cui l'allergico a tali molecole risulterà positivo verso qualsiasi estratto di insetto venga testato.

Significato clinico degli allergeni – Valore soglia

Dal momento che il challenge alimentare richiede tempo e non sempre è scevro da rischio per il paziente, si è cercato di introdurre parametri alternativi.

Tra i più studiati, la dimensione del prick test e il livello di IgE specifiche verso un allergene alimentare.

Occorre chiedersi se la presenza di IgE specifiche verso gli alimenti sia dotata di elevato valore predittivo, rappresenti cioè sempre un rischio reale di scatenamento di reazione allergica.

La possibilità di poter disporre di test quantitativi per IgE specifiche ha senz'altro rappresentato un passo in avanti, permettendo studi di predittività per i vari allergeni, cioè livelli soglia sopra i quali si ha una probabilità di positività al challenge con alimento in doppio cieco del 95% come dimostrato dagli studi di Sampson.

Tale approccio, però, non è sempre facilmente realizzabile, dal momento che i livelli sono metodo dipendenti, non sempre riproducibili e notevolmente variabili nell'ambito dei vari centri e in letteratura sono riportati dati solo per pochi allergeni ed anche notevolmente discordanti tra loro (per l'uovo di gallina, i diversi centri hanno

pubblicato cut-off variabili da > 0,35 sino a 14 kIU / I.); e questo è facilmente spiegabile ormai dal momento che, sulla base di quanto detto, le IgE specifiche per un estratto intero alimentare possono essere in parte rappresentate da anticorpi cross-reattivi, privi di qualsiasi valenza clinica, e quindi mistificare completamente il valore clinico di tale dosaggio.

A tal punto occorre aprire una piccola parentesi sul valore clinico e diagnostico delle IgE totali e ribadire quanto lo Specialista Allergologo conosce molto bene: è estremamente frequente il riscontro di IgE totali "normali" o "bassi" nei soggetti con allergia (vi sono recenti descrizioni in letteratura di Report di anafilassi da allergia alimentare con IgE totali " molto basse "!). Per il verificarsi di una reazione allergica è importante la qualità delle IgE e non necessariamente la quantità, mentre per l'espressione clinica è molto più importante il numero dei recettori delle IgE adesi sui mastociti, la loro facilità a degranulare, la loro collocazione, la via di ingresso dell'allergene, nonché la sua natura.

Sulla base degli ultimi studi il valore soglia di predizione sintomatologica delle IgE specifiche per un allergene alimentare va valutato in rapporto al valore totale delle IgE, per cui IgE specifiche con un cut-off molto basso possono correlare con sintomi clinici in un paziente con IgE totali "ridotte", mentre un cut-off molto alto, nell'ambito di IgE totali elevate, può non correlarsi con i sintomi clinici. Quindi i test, sia cutanei, sia di labora-

Quindi i test , sia cutanei, sia di laboratorio, valutano solo la sensibilizzazione ad un allergene ma non predicono con esattezza potenziali sviluppi clinici; fondamentale nella diagnostica allergologica è una anamnesi attenta e scrupolosa.

Ovviamente il riscontro sierologico di molecole potenzialmente gravi indirizzerà l'Allergologo ad avvisare il paziente di eventuali rischi ed a porre in atto tutta una serie di procedure atte a limitarne l'eventuale insorgenza di sensibilizzazione (attività fisica seguente il pasto, uso di FANS, sbucciare la frutta nel caso delle LTP, dotazione di adrenalina, procedure latexfree, etc).

Nel riscontro di sensibilizzazione a molecole potenzialmente pericolose occorrerà inoltre notevole cautela nell'eliminare o meno anche tutti gli altri alimenti contenenti molecole omologhe, in quanto l'eliminazione di un alimento dalla dieta permette la formazione di T-linfociti memoria non più down-regolati, con conseguente sviluppo di anafilassi alla loro reintroduzione anche accidentale (vi sono allergici ad alimenti che riprendendone lentamente l'assunzione si sono progressivamente desensibilizzati).

Questo porta a considerare la pericolosità di diete ristrette e rigorose somministrate in seguito a procedure "diagnostiche" che non hanno alcun fondamento scientifico, fonte non solo di squilibri alimentari ma anche di insorgenza di nuove gravi allergie alimentari. Da ricordare infatti come l'anafilassi nei giovani sia un fenomeno sempre più importante ed in crescita.

Per la bibliografia completa contattare l'Autore all'indirizzo di posta elettronica: **conigliogiovanni@libero.it**

REGISTRO ITALIANO MEDICI: ATTENZIONE ALLA TRUFFA!

Giunge notizia che il fantomatico "Registro Italiano Medici" ha nuovamente ripreso ad inviare ai medici italiani una comunicazione con cui chiede dati e informazioni per una eventuale pubblicazione sul registro stesso, che comporta un notevole esborso economico per chi la sottoscrive. Com'è noto, l'anno scorso l'Antitrust aveva ritenuto questa iniziativa ingannevole ed illecita ed aveva irrogato una multa di 100.000 euro, vietando l'ulteriore prosecuzione dell'iniziativa. Ma a quanto pare la sanzione non è stata sufficiente a convincere gli autori di questa iniziativa a smetterla. L'Ordine dei Medici raccomanda, quindi, a tutti i medici e odontoiatri di NON ADERIRE a questa richiesta del "Registro Italiano Medici", perchè si tratta di una iniziativa commerciale e costosa, da evitare assolutamente. L'unico Albo ufficiale e legale in Italia è quello dell'Ordine. Altri soggetti, come questo "Registro Italiano Medici", non hanno nè valore legale nè obbligo di adesione.



A CITOPATOLOGIA DI GENERE: UN NUOVO APPROCCIO PER INDIVIDUARE LE DIFFERENZE TRA UOMINI E DONNE IN MEDICINA

Elisabetta Straface1, Marta Brandani2, Ilaria Campesi3, Monica Bettoni1,

1 Istituto Superiore di Sanità, Roma 2 Facoltà di Medicina e Chirurgia -Università di Firenze 3 Università di Sassari

■ Riassunto

Per molto tempo la medicina ha ignorato o sottovalutato le differenze tra i due sessi. La maggior parte della ricerca preclinica e clinica è stata eseguita prevalentemente su soggetti di sesso maschile ed i risultati ottenuti sono stati poi trasferiti alle donne come se queste fossero dei "piccoli uomini". Ciò ha creato una sorta di "cecità di genere" che ha prodotto una marcata carenza di identificazione e di riconoscimento delle differenze nella pratica clinica. Purtroppo però, ancora mancano approcci metodologici genere-mirati che possano consentire di superare tutte le difficoltà insite nella ricerca di genere. E' infatti necessario individuare modelli di studio sia nella ricerca preclinica che in quella clinica ed approntare modelli di ricerca genere-specifici, che tengano conto della necessità di traslare i dati della ricerca preclinica a quella clinica tenendo conto delle disparità donna/uomo.

Da qualche anno l'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con altri Enti ed Università, è impegnato in una serie di studi finalizzati all'individuazione delle differenze di genere per ciò che riguarda un elemento alla base di tutte le patologie umane: la cellula, ed in particolare il destino cellulare, cioè la programmazione cellulare a sopravvivere e/o proliferare oppure a morire (apoptosi). Per molti anni gli studi preclinici sono stati condotti su linee cellulari stabilizzate che, dopo decine di passaggi in vitro (alcune, utilizzate ancor oggi e che risalgono a più di 50 anni fa), diventavano contenitori tutti uguali, senza cioè la memoria di "cosa sono state", cioè della loro origine sia istologica che "di genere". Oggi, grazie all'impiego di linee cellulari primarie, che mantengono le loro caratteristiche ed una sorta di "memoria" della loro origine sessuale, si è cercato di caratterizzare le alterazioni che accompagnano la proliferazione, il differenziamento e la patologia cellulare nei due sessi. I risultati ottenuti hanno evidenziato che le cellule dei maschi, non solo sono diverse da quelle delle femmine per numerosi parametri, ad esempio l'omeostasi, ma rispondono in maniera differente ad agenti tossici ed a farmaci.

Parole chiave

Differenze di genere, destino cellulare, stress ossidativo, apoptosi, autofagia, senescenza. ■

Introduzione

n risposta a molti stimoli le cellule possono seguire destini differenti: proliferare, morire, andare incontro a quiescenza, andare incontro a senescenza. Sin dal secolo scorso, sono stati condotti molti studi finalizzati alla comprensione dei meccanismi biologici alla base della vita o della morte cellulare e quasi tutti gli studi sono stati effettuati su modelli cellulari senza tener conto del sesso. Nel corso degli anni si è cercato di caratterizzare, soprattutto su base morfologica e molecolare, le alterazioni che accompagnano la sofferenza cellulare fino ad arrivare ai concetti di morte cellulare per necrosi ed apoptosi. La necrosi è conosciuta come forma "traumatica" di morte, mentre l'apoptosi è nota come morte cellulare programmata. Tra le due, l'apoptosi è quella più studiata ed alterazioni di questo processo di suicidio sono state descritte in patologie quali cancro, malattie autoimmuni, malattie infettive, malattie neurodegenerative e malattie ematologiche. Recentemente, è stato individuato un processo alternativo di morte cellulare: l'autofagia. Si tratta di una forma meno caratterizzata di danno cellulare principalmente connessa con le strategie di sopravvivenza delle cellule, ma che porta anche, come evento fi-



nale, alla morte cellulare.

La morte cellulare per necrosi di solito è conseguente ad un danno traumatico esogeno e/o endogeno come ad esempio ipossia, stress termico, invasione virale o esposizione a svariate tossine esogene. Essa comporta distruzione dei mitocondri (organelli deputati alla respirazione cellulare), alterazioni della membrana plasmatica cellulare, perdita dell'omeostasi cellulare e, di conseguenza, rigonfiamento e lisi della cellula seguita da risposta infiammatoria.

L'apoptosi comporta l'attivazione di una complessa rete di processi biochimici irreversibili e geneticamente prestabiliti ed è regolata da meccanismi che rimuovono le cellule indesiderate mantenendo l'omeostasi tissutale. Generalmente essa può essere indotta da deprivazione di fattori di crescita, citochine, esposizione a radiazioni e trattamento con chemioterapici. L'intero processo avviene in 4 fasi che comprendono fattori comuni: una fase precoce o d'iniziazione, una fase di trasduzione del segnale, una fase effettrice ed infine una fase "post mortem". L'apoptosi può essere attivata da due diversi pathway: uno "estrinseco" o mediato da recettore ed uno "intrinseco" o mitocondriale. Entrambi prevedono l'attivazione di una cascata di enzimi detti caspasi che dirigono la distruzione degli elementi strutturali (citoscheletro) e funzionali (organuli) della cellula (1).

L'autofagia è caratterizzata dalla capacità che le cellule hanno di inglobare e digerire materiale ed organelli intracellulari. Essa funziona da meccanismo di turnover per eliminare organelli danneggiati, patogeni intracellulari e porzioni superflue di citoplasma, così come proteine vecchie, aberranti o aggregate. La cellula muore per autofagia soltanto quando tutte le risorse intra- ed extracellulari sono esaurite (2). Mentre l'apoptosi comporta la demolizione rapida di tutte le strutture e gli organelli cellulari, l'autofagia è un fenomeno lento e spazialmente circoscritto, in cui parti di citoplasma sono sequestrate all'interno di vacuoli e successivamente digerite dalle idrolasi lisosomiali. La relazione funzionale fra apoptosi ed autofagia è complessa e quest'ultima può contribuire alla morte della cellula oppure, al contrario, costituire una difesa contro lo stress acuto, come nel caso della mancanza di nutrienti (3). Il turnover autofagico è considerato un possibile meccanismo di adattamento come ad esempio nelle neoplasie dove rappresenta un meccanismo di citoprotezione che determina la resistenza ai chemioterapici.

Lo stress ossidativo ed il destino cellulare

o stato redox intracellulare è un elemento chiave nella determinazione del destino delle cellule. Il fatto che queste possano andare incontro ad invecchiamento, morte o sopravvivenza dipende infatti da piccole variazioni di questo parametro. E' stato provato che una piccola quantità di specie radicaliche dell'ossigeno (ROS) può regolare la differenziazione e la proliferazione cellulare, mentre una quantità maggiore può indurre danno cellulare ed apoptosi. Infatti, un lieve stress ossidativo, può accelerare l'accorciamento dei telomeri, causare rotture a doppio filamento del DNA ed innescare un arresto irreversibile della crescita cellulare, cosa che contribuisce ad una senescenza prematura (4). Contrariamente, un'eccessiva produzione di ROS può indurre ossidazione dei lipidi, delle proteine e del DNA causando un danno che conduce a morte cellulare per apoptosi. Nelle cellule i ROS sono continuamente prodotti dai mitocondri, durante il processo di respirazione, dai perossisomi, oppure durante l'attività di enzimi quali quelli del ciclo di Krebs, la xantinaossidasi, la ciclossigenasi e la lipoossigenasi. Normalmente le cellule sono in grado di contrastare la produzione dei radicali liberi grazie ad un sistema di difesa antiossidante costituito da enzimi quali la superossido dismutasi (SOD), la catalasi, la glutatione perossidasi, le tioredoxine e le perossiredoxine ed è tamponata da molecole antiossidanti come il glutatione ridotto (GSH). Inoltre, la produzione di ROS o la variazione dello stato redox intracellulare porta alla stimolazione di sistemi di "signaling" come quelli mediati da p53 e dalle protein chinasi attivate da mitogeni (MAPKs). La proteina p53 è considerata il "guardiano del genoma" poichè possiede la capacità di bloccare il ciclo cellulare, riparare il DNA ed eventualmente stimolare una risposta apoptotica qualora si verifichi una condizione di stress. Il destino cellulare risulta quindi determinato da un "cross talk" fra i pathway cellulari di trasduzione del segnale e lo stato redox attraverso un complesso meccanismo di regolazione.

Il destino cellulare in una prospettiva di genere

In generale, come accennato sopra, numerosissime patologie umane sono dovute a meccanismi patogenetici che chiamano in causa dei disturbi della morte cellulare. Un eccesso o un difetto di apoptosi e di autofagia è ad esempio alla base di malattie importanti come le neurodegenerative, che presentano un eccesso di apoptosi, o le neoplastiche che presentano una carenza di apoptosi. Per questo motivo la modulazione del destino cellulare è divenuta un target terapeutico innovativo e molto promettente. Tuttavia, la maggior parte delle patologie umane presenta anche una caratteristica ancora negletta: una disparità di genere. Anche le patologie soprariportate, come le demenze o i tumori, presentano infatti significative differenze tra uomini e donne: nell'incidenza, progressione e nella risposta ai farmaci. E' quindi importante sviluppare una citopatologia di genere che possa fornire i meccanismi alla base di queste patologie e possa far sviluppare una farmacologia la più appropriata possibile che tenga conto della peculiarità dell'uomo e della donna: cioè una farmacologia di genere.

Presso il nostro Istituto è stata sviluppata un'intensa attività di ricerca in quest'ambito. In particolare, sono state analizzate, e sono ancora in corso di studio, le più importanti patologie umane che presentano "disturbi" del destino cellulare come determinante di malattia nonché differenze di genere rilevanti. Ad oggi, sono stati affrontati in un'ottica di genere i meccanismi patogenetici alla base di alcune patologie neoplastiche (5, 6) (ad esempio epatocarcinoma, linfomi e tumore del polmone), di alcune patologie autoimmuni (7-9) (come il Lupus Eritematoso, presente 9 volte di più nelle donne). Considerando che elevati livelli di ROS hanno effetti deleteri sulla parete vascolare e che gli eventi coinvolgono diversi tipi di cellule, lo studio è stato realizzato su colture primarie di cellule muscolari lisce isolate da aorta discendente di ratti maschi e femmine e su colture primarie di cellule endoteliali di ambo i sessi. Oltre alla caratterizzazione morfologica e molecolare di queste cellule è stata valutata la risposta a stimoli in grado di indurre stress ossidativo con lo scopo di cogliere, se presenti, differenze legate al sesso e di analizzarne i meccanismi alla base. In effetti i risultati ottenuti hanno evidenziato che le cellule provenienti dai maschi (XY) hanno uno stato redox "basale" diverso da quelle provenienti dalle femmine (XX). Rispetto alle cellule XX, le XY: 1) producono più radicali liberi (in particolare anione superossido e perossido d'idrogeno): 2) hanno livelli di GSH più bassi; 3) hanno una ridotta attività degli enzimi antiossidanti SOD e catalasi; e 4) se sottoposte a stress ossidativo vanno incontro ad apoptosi, mentre quelle femminili vanno incontro a senescenza prematura ed autofagia (10, 11). Entrando più nello specifico, l'apoptosi a cui vanno incontro le cellule XY dopo stress ossidativo è associata al distacco da un substrato. ad esempio, dalla matrice extracellulare. Questo fenomeno è detto anoikis (ana-oikis = senza casa) ed è facilitato dalle alterazioni del citoscheletro dopo un danno ossidativo. Le cellule femminili hanno una resistenza maggiore all'anoikis rispetto alle cellule di sesso maschile e sotto stress sviluppano una più pronunciata risposta autofagica citoprotettiva. Queste differenze di genere delle cellule vasali sono basilari nel determinare le differenze uomo/donna nelle malattie cardiovascolari e rappresentano un esempio paradigmatico del possibile ruolo della citopatologia di genere nello sviluppo di metodologie di indagine e di intervento terapeutico piu' appropriate (12, 13).

Conclusioni

risultati ottenuti da questi studi suggeriscono che: i) anche le cellule hanno un "sesso" e questo potrebbe risultare rilevante nelle loro risposte agli agenti stressanti; ii) bisogna riconsiderare alcuni aspetti dell'uso delle linee cellulari stabilizzate come modello per gli studi preclinici (ad esempio risposta ai farmaci, tossicità); e iii) è necessario sviluppare una citologia di genere per gli studi sulla patogenesi delle malattie, come per studi di farmacologia e tossicologia.

In generale, la Medicina di Genere si sta sviluppando in tutto il mondo sia in ambito clinico che sperimentale ed il nostro Paese sta facendo la sua parte nel promuovere e far crescere una coscienza scientifica che tenga conto delle peculiarita' e disparita' tra l'uomo e la donna e che consenta, nel lungo periodo, un miglioramento ed un raffinamento delle cure.

■ Bibliografia

- Maselli A, Matarrese P, Straface E, Canu S, Franconi F, Malorni W. Cell sex: a new look at cell fate studies. FASEB J. 2009; 23:978-984.
- 2 Lista P, Straface E, Brunelleschi S, Franconi F, Malorni W. On the role of autophagy in human diseases: a gender perspective. J Cell Mol Med. 2011; 15:1443-1457.
- 3 Galluzzi L, Maiuri MC, Vitale I, Zischka H, Castedo M, Zitvogel L, Kroemer G. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. Cell Death Differ. 2007; 14:1237-1243.
- Chen JH, Ozanne SE, Hales CN. Heterogeneity in premature senescence by oxida-

- tive stress correlates with differential DNA damage during the cell cycle. DNA Repair (Amst). 2005; 4:1140-11488.
- 5 Paggi MG, Vona R, Abbruzzese C, Malorni W. Gender-related disparities in non-small cell lung cancer. Cancer Lett. 2010; 298:1-8.
- 6 Ruggieri A, Barbati C, Malorni W. Cellular and molecular mechanisms involved in hepatocellular carcinoma gender disparity. Int J Cancer. 2010; 127:499-504.
- 7 Ortona E, Margutti P, Matarrese P, Franconi F, Malorni W. Redox state, cell death and autoimmune diseases: a gender perspective. Autoimmun Rev. 2008; 7:579-584.
- 8 Matarrese P, Colasanti T, Ascione B, Margutti P, Franconi F, Alessandri C, Conti F, Riccieri V, Rosano G, Ortona E, Malorni W. Gender disparity in susceptibility to oxidative stress and apoptosis induced by autoantibodies specific to RLIP76 in vascular cells. Antioxid Redox Signal. 2011; 15:2825-2836.
- 9 Sorrentino E, Giammarioli AM, Brandani M, Siracusano A, Malorni W. La sicurezza e la valutazione del rischio sui luoghi di lavoro: una prospettiva di genere. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. 2011; 24:3-9.
- Malorni W, Straface E, Matarrese P, Ascione B, Coinu R, Canu S, Galluzzo P, Marino M, Franconi F. Redox state and gender differences in vascular smooth muscle cells. FEBS Lett. 2008; 582:635-642.
- Straface E, Vona R, Gambardella L, Ascione B, Marino M, Bulzomi P, Canu S, Coinu R, Rosano G, Malorni W, Franconi F. Cell sex determines anoikis resistance in vascular smooth muscle cells. FEBS Lett. 2009; 583:3448-3454.
- 12 Pierdominici M, Ortona E, Franconi F, Caprio M, Straface E, Malorni W. Gender specific aspects of cell death in the cardiovascular system. Curr Pharm Des. 2011; 17:1046-1055.
- 13 Franconi F, Carru C, Malorni W, Vella S, Mercuro G. The effect of sex/gender on cardiovascular pharmacology. Curr Pharm Des. 2011; 17:1095-1107. ■

INEA GUIDA SULLA GESTIONE DELLA SINCOPE IN ETA' PEDIATRICA

A. Bianchi ° , M. Guadagni°, L. Luccherino°°, M.M. Mariani°°°, P. Notarstefano°°°, R. Pianigiani°°°°, C. Ros<u>ini°°°°</u>

Gruppo di lavoro interdisciplinare Azienda USL 8 °UOC Neurologia °°UOC Neuropsichiatria Infantile °°°Pediatria di Famiglia °°°°UOC Cardiologia °°°°UOC Pediatria

La presente Linea Guida è stata ripresa e rielaborata dalla Linea Guida "La Sincope in età pediatrica" (2009), a cura di:

SIP, SIMEUP, SICP, FMSI, AIAC, SIC Sport, FIMP, GSCP, GSME-SPO, SINPIA, LICE, SINC, SINP

Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEUP), Società Italiana di Cardiologia Pediatrica (SICP), Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI), Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Società Italiana di Cardiologia dello Sport (SIC Sport), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Gruppo di Studio di Cardiologia Pediatrica della SIP (GSCP), Gruppo di Studio di Medicina Sportiva della SIP (GSMESPO), Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA), Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE), Gruppo di Studio di Neurofisiologia Clinica in età pediatrica della Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC), Società Italiana di Neurologia Pediatrica (SINP).

Prospettive in Pediatria 39, 155 : 180-195, 2009 ■

Scopo della Linea Guida

o scopo dell'elaborazione della Linea Guida (LG) è quello di pervenire a un percorso clinico condiviso e di fornire una sintesi di

raccomandazioni basate sull'evidenza (Box 1 e 2).

La LG non considera l'età neonatale ed è indirizzata ai soggetti di età superiore a 1 mese ed inferiore a 18 anni. Il gruppo di lavoro è costituito da figure professionali con competenza pediatrica, cardiologica, aritmologica, neurologica, psichiatrica, neurofisiologica.

Il sistema ideale di gestione, oltre alla diagnosi differenziale tra le varie forme di perdita di coscienza transitoria, dovrebbe portare ad una rapida stratificazione del paziente in: pazienti a basso rischio, pazienti a rischio intermedio, pazienti a rischio elevato (Tab VI).

Il gruppo di lavoro ha focalizzato l'attenzione su alcuni aspetti quali:

- 1. Elementi anamnestici utili per il corretto inquadramento diagnostico e nosografico.
- 2. Segni all'esame obiettivo di interesse per la diagnosi.
- 3. Esami ematochimici o strumentali da eseguire nella valutazione iniziale.
- 4. Stratificazione del rischio del soggetto con sincope e modalità d'intervento.
- 5. Iter diagnostico da seguire.
- 6. Indicazioni alla consulenza specialistica.
- 7. Criteri di appropriatezza al ricovero.

BOX 1

Livelli	i di evidenza o di prova
ı	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti storici o loro metanalisi
	D "
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi. Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo.

BOX 2

Forza	delle raccomandazioni
Α	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
В	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
С	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
Е	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.



Definizioni

a sincope è definita come una forma di perdita di coscienza, transitoria, con o senza prodromi, improvvisa, con incapacità a mantenere il tono posturale e con possibile caduta a terra, breve, con risoluzione spontanea solitamente completa e rapida. Il meccanismo fisiopatologico è da ricercare, principalmente, in un'alterazione della funzione cerebrale diffusa dovuta a ipoperfusione transitoria globale. In alcuni soggetti, può essere preceduta da prodromi con sintomi aspecifici quali scotomi, nausea, sudorazione, debolezza muscolare, offuscamento del visus che rappresentano un avvertimento dell'incombente perdita di coscienza.

La pre-sincope è caratterizzata da una sensazione di malessere con restringimento dello stato di coscienza tale che il soggetto percepisce l'incombenza della perdita di coscienza; i sintomi di solito sono aspecifici (vertigini, astenia, offuscamento del visus, nausea, difficoltà a mantenere la posizione eretta) e spesso si sovrappongono a quelli associati con la fase prodromica della sincope.

Il termine lipotimia è obsoleto e quindi da abolire dalla terminologia.

Epidemiologia

ifficile è la stima del fenomeno in età pediatrica. L'incidenza dei casi di sincope in età pediatrica che richiedono intervento medico è stimata in 125.8/100.000 soggetti ed il 15% dei bambini può aver avuto esperienza di un episodio sincopale entro i 18 anni-La sincope è responsabile di un ricorso al PS pediatrico nello 0.4-1% degli accessi annuali e del 3,4-4,5% delle consulenze cardiologiche. Nel 5% dei soggetti, l'eziologia è determinata da una condizione tipicamente pediatrica, definita come breath holding spells o "spasmi affettivi" o sincope infantile. La sincope neuromediata è sicuramente la più frequente (61-80%), seguita dalle non-sincopi neurologiche-neuropsichiatriche (11-19%) e dalla sincope cardiaca (6-11,5%). L'incidenza di morti improvvise in bambini apparentemente sani è di 1-1,5 per 100.000 per anno; la valutazione retrospettiva rivela spesso un'anamnesi positiva per sincope. Inoltre, va considerato che la morte improvvisa rappresenta il 10% delle varie cause di morte in età pediatrica; almeno in 1 paziente su 6 la causa rimane sconosciuta.

Eziologia

a distribuzione nosografica delle sincopi è piuttosto complessa, pur potendosi distinguere 2 gruppi principali (Tab. I- Tab. II). La situazione è ulteriormente complicata dall'esistenza di episodi di perdita di coscienza transitoria che non presentano le caratteristiche della sincope e rientrano nel gruppo delle "non sincopi" o pseudosincopi (Tab. III). Ancora oggi, l'inquadramento nosografico del soggetto con sincope può essere difficile, permanendo l'origine indeterminata nel 15-20% dei casi, con percentuale sicuramente migliorata rispetto al 40% del passato.

Iter diagnostico Valutazione iniziale ed esami di primo livello

a valutazione iniziale del paziente con sospetto episodio sincopale dovrà essere effettuata dal pediatra di base o dal pediatra ospedaliero. Dovrà comprendere un'attenta anamnesi rivolta al paziente (compatibilmente con l'età) e ai testimoni (Tab. IV) e l'esame obiettivo che deve essere completo ed orientato verso l'esclusione di patologie cardiache o neurologiche e deve comprendere il controllo dei parametri vitali, la misu-

razione della pressione arteriosa (PA) in ortostatismo/clinostatismo (Tab V). La tempistica nell'esecuzione dell'ECG o di altri esami ed il completamento dell'iter diagnostico devono essere stabiliti in relazione alla stratificazione del rischio in pazienti a rischio basso, intermedio o elevato (Tab. VI). Il fine è quello di individuare situazioni, sintomi o segni di allarme, suggestivi di potenziale eziologia cardiaca della sincope(Tab. VII).

Raccomandazione 1

L'iter diagnostico del paziente con sincope comprende nella fase inizia-le l'anamnesi accurata mirata, l'esame obiettivo orientato che dovranno essere effettuati dal pediatra di base o dal pediatra in ambito ospedaliero. Le modalità e la tempistica dell'ECG e di ulteriori esami dipendono dalla stratificazione del rischio che viene effettuata in questa prima fase.

Livello di evidenza V – Forza della raccomandazione A

Raccomandazione 2

È raccomandata la misurazione della pressione arteriosa (PA) e della frequenza cardiaca (FC) in clinostatismo e ortostatismo con stand-up di 1-3-5-10 minuti; la fattibilità di quest'ultima procedura è chiaramente dipendente dall'età del paziente

Livello di evidenza VI – Forza della raccomandazione A ■

Tabella I. Classificazione delle sincopi.

Sincopi cardiovascolari extracardiache o da anomalie del tono-controllo-volume vascolare o autonomiche

Sincopi riflesse o neuro mediate

- Sincope vasovagale
- Sincope situazionale (Tabella II)
- Breath holding spell o sincope infantile o "spasmi affettivi"

Ipotensione ortostatica (idiopatica, disautonomia familiare)

Sincopi cardiache

Strutturali

- Cardiopatia valvolare
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- Mixoma striale
- Dissezione aortica acuta
- Malattie del pericardio, tamponamento cardiaco
- Embolia polmonare, ipertensione polmonare
 Anomalie coronariche congenite o acquisite (malattia di Kawasaki)
- A seguito di intervento cardiochirurgico di malattie congenite

(in particolare intervento di Mustard, Senning, Fontan)

Aritmiche: tachiaritmiche o bradiaritmiche

- Disfunzione sinusale
- Disturbi della conduzione atrioventricolare
- •Tachicardie parossistiche sopraventricolari e ventricolari
- Sindromi ereditarie (S. del QT lungo, S. di Brugada)
- Malfunzionamento di dispositivi impiantabili
- Proaritmia indotta da farmaci



38

Tabella II. Situazioni predisponenti alla sincope riflessa o neuromediata situazionale.

Stimolazione vie aeree	Bevande fredde	Tosse	Apnea Minzione	Defecazione
Pressione seni carotidei	Riflesso glossofaringeo	Pettinarsi	Diving in apnea	Post-esercizio
Altitudine	Vaccinazioni	Oculo-vagale	Manovra di Valsalva	Iperventilazione
Bagno caldo	Post-prandiale	Calo ponderale	Apnea Minzione	Emicrania
Procedure mediche	Deglutizione	Starnutire	Rasatura barba	
Strumenti a fiato	Stiramento	Vomito	Doccia calda	

Tabella III. Classificazione di altre forme di perdita di coscienza transitoria attribuibili a "non sincope" o pseudo-sincope

	Origine	metabolica	(ad	esempio	ipossiemia	, ipoglicemia)
--	----------------	------------	-----	---------	------------	----------------

- ☐ Intossicazione da farmaci-sostanze da abuso
- Origine neurologica (epilessia, cefalea, accidenti cerebrovascolari, traumi)
- Origine psicogena (disturbi di somatizzazione e/o conversione, depressione, iperventilazione psicogena, attacchi di panico, sindrome di Munchausen per procura)

Tabella IV. Aspetti anamnestici da valutare.

Valutazione sulle circostanze immediatamente prima della sincope

Posizione (supina, seduta o in piedi)

Attività (riposo, cambiamento di postura, durante o dopo esercizio, durante o immediatamente dopo minzione, defecazione, tosse o deglutizione)

Fattori predisponenti (ad es., luoghi caldi e affollati, prolungato ortostatismo, periodo postprandiale) ed eventi precipitanti (paura, dolore intenso, movimenti del collo)

Valutazione circa i prodromi della sincope

Nausea, vomito, dolore addominale, sensazione di freddo, sudorazione, aura, dolore al collo o alle spalle, offuscamento del visus

Domande sulla sincope (ai testimoni)

Modalità della caduta (caduta improvvisa o piegando le ginocchia), colore della pelle (pallore, cianosi, arrossamento), durata della perdita di coscienza, modalità di respirazione (russante), movimenti (tonici, clonici, tonico-clonici o minime mioclonie, automatismi) e loro durata, esordio dei movimenti e la loro relazione con la caduta, morsicatura della lingua

Domande sulla fine della sincope

Nausea, vomito, sudorazione, sensazione di freddo, confusione, dolori muscolari, colorito della cute, lesioni, dolore al petto, palpitazioni, incontinenza urinaria o fecale

Domande sui precedenti

Storia familiare di morte improvvisa, malattia cardiaca aritmogena congenita o pregressi episodi sincopali

Precedente malattia cardiaca

Storia di malattia neurologica (epilessia, narcolessia)

Disturbi metabolici (diabete, ecc.)

Farmaci (antiipertensivi, antianginosi, antidepressivi, antiaritmici, diuretici e agenti che allungano il QT); assunzione di alcool o sostanze tossiche, eventuale uso di stupefacenti.

(In caso di sincopi ricorrenti) Informazioni sulle recidive così come sul tempo trascorso dal primo episodio sincopale e sul numero degli attacchi

Tabella V. Esame obiettivo

Esplorazione cardiovascolare

- □ Valutazione ed eventuale reperimento di anomalie della frequenza e/o del ritmo cardiaco (presenza di soffi cardiaci patologici, toni aggiunti o fissamente sdoppiati, click, ritmo di galoppo, fremiti, sfregamento pericardico).
- □ Valutazione dei polsi periferici (arti superiori e inferiori), con riferimento a qualità, ritmicità e simmetria.

Misurazione della PA basale in clinostatismo e dopo 1-3-5-10 minuti di ortostatismo.

- □ Negli adolescenti, una PA sistolica in ortostatismo inferiore ad 80 mmHg andrebbe considerata un segno di "allarme clinico";.
- ☐ Un calo di 20-30 mmHg o più della PA sistolica o un calo di 10 mmHg o più della diastolica, entro 3 minuti dall'assunzione della posizione eretta, soprattutto se associata sensazione di annebbiamento visivo è diagnostico di ipotensione ortostatica;
- □ Un anomalo incremento della frequenza cardiaca (oltre 28-30 bpm) in assenza di ipotensione ed associato ad annebbiamento visivo, affaticamento, presincope, capogiri dopo 10 minuti di postura eretta è suggestivo per "sindrome da tachicardia ortostatica posturale" 19 21 36 80

Valutazione neurologica

Deve essere completa e tendere ad escludere la presenza di segni derivanti da patologie del sistema nervoso quali alterazioni dello stato di coscienza, deficit focali, disturbi del movimento, atassia 82-8

Valutazione di condizioni preesistenti o associate

Fenotipo Marfan, dismorfie facciali, sordità, chiazze caffè-latte e palatoschisi, stato di idratazione ed ematosi del paziente.

Tabella VI. Stratificazione del rischio nel paziente con sincope in età pediatrica

Rischio basso	Pazienti senza elementi di rischio per potenziale patologia cardiaca (Tabella VII) oppure soggetti con sincope già definita dopo la prima valutazione	Gestione ambulatoriale in tempi ordinari dal pediatra e/o dallo specialista di competenza
Rischio intermedio	Pazienti con elementi di potenziale rischio per patologia cardiaca (Tabella VII) o con un episodio transitorio di perdita di coscienza non definito	Gestione in tempi brevi in ambulatorio specialistico o tramite osservazione breve in Dipartimento di Emergenza
Rischio elevato	Pazienti risultati positivi per patologia cardiaca o con deficit neurologici focali. Vedi criteri per ricovero in Tabelle VIII, IX	Gestione in regime di ricovero in urgenza con l'esecuzione immediata di adeguate procedure diagnostiche e terapeutiche

Familiarità

- ☐ Inspiegabile morte improvvisa in soggetti di età inferiore ai 40 anni
- ☐ Aritmia o malattia cardiaca familiare nota (S. QT lungo, cardiomiopatia)
- □ Infarto miocardico precoce

Anamnesi patologica prossima

- ☐ Inspiegabile morte improvvisa in soggetti di età inferiore ai 40 anni
- ☐ Aritmia o malattia cardiaca familiare nota (S. QT lungo, cardiomiopatia)
- □ Infarto miocardico precoce

Anamnesi patologica prossima

- ☐ Sincope preceduta da palpitazioni o dolore toracico
- ☐ Sincope che avviene durante l'esercizio fisico o stress
- ☐ Sincope in piscina
- ☐ Sincope che avviene in posiziona supina
- ☐ Sincope senza prodromi
- ☐ Sincope dopo rumore forte/fastidioso
- ☐ Eventi che necessitano di rianimazione cardiopolmonare
- ☐ Eventi con sequele neurologiche

Esame obiettivo alterato: ritmo irregolare, toni e soffi cardiaci patologici, sfregamento pericardico

ECG alterato

Elettrocardiogramma

'ECG rappresenta l'esame strumentale fondamentale nella valutazione iniziale del paziente con sincope. Un'anormalità dell'ECG di base è un possibile predittore di sincope cardiaca e suggerisce la necessità di eseguire una consulenza cardiologica. L'ECG dovrebbe essere eseguito di routine e possibilmente refertato da un cardiologo con competenza pediatrica.

Raccomandazione 3

L'ECG a 12 derivazioni è l'unico esame strumentale da effettuare nella valutazione iniziale del paziente con sincope. La tempistica nell'esecuzione dell'ECG è legata alla stratificazione del rischio.

Livello di evidenza V - Forza della raccomandazione A

Raccomandazione 4

La refertazione dell'ECG dovrebbe essere effettuata da un cardiologo, preferenzialmente con competenza pediatrica.

Livello di evidenza V – Forza della raccomandazione B

Raccomandazione 5

I risultati della valutazione iniziale sono diagnostici della eziologia della sincope nella maggior parte dei casi con sincope vasovagale, situazionale, ortostatica, aritmica, ischemica.

Livello di evidenza VI – Forza della raccomandazione A

Esami ematochimici

Gli esami ematochimici non vanno eseguiti routinariamente, in assenza di segni e/o sintomi clinici che indichino l'utilità nel corso della valutazione del paziente all'esecuzione di glicemia, emocromo, elettroliti sierici, emogasanalisi, esame urine, carbossiemoglobina, screening tossicologico.

Raccomandazione 6

Gli esami ematochimici sono indicati solamente se si sospetta che la sincope sia dovuta a emorragia o disidratazione o nei quadri clinici simil sincopali, quando si sospetta una causa metabolica.

Livello di evidenza V – Forza della raccomandazione A

Valutazioni specialistiche ed esami di secondo livello.

Valutazione cardiologica

a consulenza specialistica del cardiologo, preferibilmente con competenza pediatrica, è indicata quando la valutazione iniziale individua situazioni, sintomi o segni di allarme, suggestivi di potenziale eziologia cardiaca della sincope (Tab. VII), ponendo la possibile presenza nel paziente di una cardiopatia strutturale e/o aritmica quale causa di sincope.

Raccomandazione 7

La consulenza specialistica del cardiologo, preferibilmente con competenza pediatrica, è indicata quando la valutazione iniziale evidenzia il dubbio di una cardiopatia strutturale e/o aritmica quale causa di sincope.

Livello di evidenza V − Forza della raccomandazione A

Valutazione neurologica, elettroencefalogramma (EEG) e neuroimaging

a consulenza dello specialista con competenza neurologica è indicata in tutti i pazienti con deficit neurologici focali evidenziati all'esame obiettivo o con segni e sintomi indicativi di interessamento del sistema nervoso centrale. Inoltre nei pazienti in cui si documenta perdita di coscienza prolungata, attività convulsiva e fase post-ictale con letargia, si raccomanda l'effettuazione dell'elettroencefalogramma (in poligrafia con ECG). Le indagini di tipo neuroradiologico (TC) o di neuroimaging (RM) vanno considerate solo in casi selezionati e preferibilmente concordate con lo specialista neurologo.

Raccomandazione 8

La valutazione specialistica neurologica è indicata nei pazienti in cui sono presenti deficit neurologici o documentata attività convulsiva o in caso di perdita di coscienza e/o fase postictale prolungata.

Livello di evidenza V – Forza della raccomandazione A

raccomandazione n



il cesalpino LINEE GUIDA

Raccomandazione 9

L'EEG è indicato nei soggetti con disturbo dello stato di coscienza non definito, quindi non attribuibile a sincope o a disturbi metabolici, soprattutto nei primi anni di vita.

Livello di evidenza V – Forza della raccomandazione A

Raccomandazione 10

Le indagini neuroradiologiche (TC) o di neuroimaging (RMN) vanno eseguite solo nei soggetti con segni focali o altri segni o sintomi suggestivi di interessamento del sistema nervoso centrale e possibilmente concordate dopo visita neurologica specialistica.

Livello di evidenza V – Forza della raccomandazione A

Valutazione psichiatrica

Nell'ambito della diagnosi differenziale, va anche considerata la "non sincope" o pseudo-sincope di origine psicogena, disturbo di tipo funzionale con manifestazioni sia di conversione isterica che di attacchi di panico, di pertinenza dello specialista con competenza psichiatrica. Il quadro clinico è costituito da paura intensa soggettiva, tremore con caratteristiche palpebre "tremolanti" e semichiuse, iperventilazione, tachicardia sinusale (> 120 bpm) o altri sintomi non associati a variazioni della PA.

Raccomandazione 11

La valutazione psichiatrica è indicata quando i sintomi suggeriscono un episodio di "non sincope" di origine psicogena o se il paziente ha una malattia psichiatrica già diagnosticata.

Livello di evidenza V – Forza della raccomandazione A

Altri esami di competenza cardiologica

Altri esami di pertinenza cardiologica come l'ecocardiogramma, il Tilt test, l'Holter ECG 24 ore, il monitoraggio della PA 24 ore, il monitoraggio mediante loop recorder e lo studio elettrofisiologico vanno eseguiti su indicazione dei dati clinico-anamnestici ed ECG desunti dalla prima valutazione e concordati con il cardiologo in modo da seguire l'iter diagnostico più appropriato.

Raccomandazione 12

L'ecocardiogramma non va considerato come esame di routine, ma è raccomandato nel paziente con sincope quando è sospettata una malattia cardiaca.

Livello di evidenza V – Forza della raccomandazione A

Raccomandazione 13

L'esecuzione del tilt test in condizioni basali e/o con stimolo farmacologico (isoproterenolo o nitroglicerina sublinguale) è indicata in casi selezionati dopo valutazione cardiologica, in soggetti con sincope atipica o ricorrente non definita o nella diagnosi differenziale tra sincope e forme non sincopali di origine psicogena e/o epilettica.

Livello di evidenza III – Forza della raccomandazione B

Raccomandazione 14

L'esecuzione del monitoraggio elettrocardiografico (invasivo o non invasivo) è raccomandato nelle seguenti condizioni:

- 1. monitoraggio ospedaliero (a letto/ telemetria), in caso di significative cardiopatie, ad alto rischio di aritmia, potenzialmente letali;
- 2. monitoraggio Holter 24-48 ore, in pazienti che presentano caratteristiche cliniche o ECG che suggeriscono una sincope aritmica ed episodi sincopali frequenti (almeno 1 per settimana) e nei pazienti con cardiopatia strutturale, nei quali si sospetti un'aritmia e non la cardiopatia di per sé quale causa della sincope;
- 3. loop recorder esterno o impiantabile in pazienti con episodi sincopali ricorrenti, soprattutto se con traumi e caratteristiche cliniche e/o ECG suggestive di una sincope potenzialmente aritmica o di eziologia indeterminata dopo valutazione completa.

Livello di evidenza IV – Forza della raccomandazione A

Raccomandazione 15

Il monitoraggio elettrocardiografico è diagnostico quando si evidenzia una correlazione tra la sincope e una anomalia elettrocardiografica (bradi- o tachiaritmia); ai fini prognostici è utile evidenziare una "non correlazione" tra episodio sincopale ed anomalia elettrocardiografica.

Livello di evidenza IV – Forza della raccomandazione A

Raccomandazione 16

L'esecuzione del test da sforzo è raccomandata solo in pazienti che presentano sincope durante lo sforzo fisico.

Livello di evidenza IV – Forza della raccomandazione A

Indicazioni al ricovero

La ragione principale per ricoverare Lun paziente con sincope dovrebbe essere che il paziente sia stato classificato ad elevato rischio per eventi disritmici o per morte improvvisa e che l'osservazione clinica ed il monitoraggio del paziente possano condurre ad un adeguato trattamento.

Per il pediatra, è fondamentale saper differenziare, nell'ambito delle perdite di coscienza transitorie, gli episodi non sincopali dalle sincopi vere e proprie e, nell'ambito di queste ultime, le sincopi benigne, generalmente gestibili nell'ambito della medicina generale pediatrica, da quelle potenzialmente pericolose da inviare ad appropriati accertamenti specialistici e che potrebbero necessitare di ricovero ospedaliero.

Nei casi in cui l'eziologia rimane indeterminata dopo la valutazione iniziale, per decidere se ricoverare o meno, può essere utilizzato un sistema di stratificazione del rischio (Tab. VI). Nei pazienti in cui l'eziologia della sincope è stata individuata dopo la valutazione iniziale, la decisione di ospedalizzare è subordinata alla prognosi della patologia sottostante e/o al tipo di trattamento necessario per questi pazienti (Tab VIII e IX).

Anche l'età costituisce un criterio importante. Infatti un episodio sincopale che si verifichi al di sotto dell'anno di età non dovrebbe

prudenzialmente mai essere considerato benigno, in quanto più frequentemente imputabile a cause pericolose (apnea, epilessia, aritmie cardiache). In questa fascia di età sarebbe prudente ricorrere al ricovero, salvo che l'episodio sincopale abbia le caratteristiche cliniche di uno spasmo affettivo cianotico.

Tab	pella VIII. Indicazioni al ricovero a scopo diagnostico
	Cardiopatia strutturale, nota o sospetta, clinicamente rilevante
	Anamnesi positiva per scompenso cardiaco, patologia valvolare cardiaca emodinamicamente significativa, aritmie, crisi ipossiche,
	"spasmi affettivi pallidi" che richiedano vigorosa stimolazione per risolversi;
	Sincope durante attività fisica o associata a dolore toracico o a trauma grave o improvvisa insorgenza di palpitazioni poco prima della sincope, anche in soggetti non cardiopatici
	Episodio sincopale che abbia richiesto rianimazione cardiopolmonare
	Anomalie ECG indicative di possibile sincope aritmica
	Anamnesi familiare positiva per morte improvvisa giovanile < 40 anni
	Cardiopatia di grado minimo o lieve qualora vi sia elevato sospetto clinico di sincope cardiogena
	Sincope insorta in posizione supina e/o recidive sincopali frequenti
	Importanti patologie extracardiache associate (esempio anemia significativa)
	Gravi effetti collaterali da farmaci di pertinenza specialistica o necessità di importanti modifiche terapeutiche;
	Ingestione di sostanze tossiche
	lctus o deficit neurologici focali, stato epilettico, segni di irritazione meningea

Та	Tabella IX. Indicazione del ricovero a scopo terapeutico				
	Sincope causata da aritmie cardiache				
	Sincope causata da ischemia miocardica				
	Sincope secondaria a patologie strutturali cardiache o cardiopolmonari				
	lctus o deficit neurologici focali				

Raccomandazione 17

Il ricovero viene raccomandato nei soggetti con:

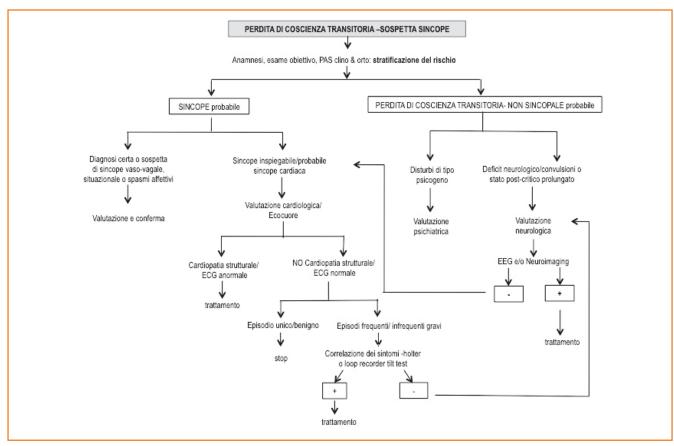
a) sincope da causa non determinata o che sono affetti da scompenso car-

diaco e/o da cardiopatia congenita o acquisita;

b) sincope con caratteristiche cliniche che portino alla loro stratificazione come soggetti a rischio elevato per eventi avversi.

Livello di evidenza VI – Forza della raccomandazione B ■

FLOW CHART: approccio diagnostico al paziente pediatrico con sincope





42

LI INTERVALLI DI RIFERIMENTO DELL'ORMOME TIREOTROPO NELLA PROVINCIA DI AREZZO

Giulio Ozzola*, Eltore Migali*,Stefania Arniani**. Barbara Casucci*, Graziana Polverini*,Angela Silvano*, Emilio Santoro***

*U.O. Laboratorio Analisi.Dip. Pat. Clin.e Diagn. Immagini USL8 (AR)

** Staff Direzione Aziendale USL8 (AR)

*** U.O. Medicina Interna Casentino USL8 (AR)

■ Riassunto

E' ben noto che l'ormone tireotropo (TSH) è l'indicatore più sensibile degli ipo-iper tiroidismi lievi o subclinici e quindi tale determinazione va considerata di primo approccio nella diagnosi delle disfunzioni tiroidee non manifeste. Inoltre è fondamentale che ogni laboratorio si doti dei propri intervalli di riferimento (I.R.) per ogni analisi ,TSH in primis, che possano permettere un giudizio clinico e quindi una conseguente azione. In questo lavoro si è fatta una revisione dei valori di TSH effettuati nel 2010 al fine di ottenere, con due metodi statistici diversi, gli I.R. del TSH nella popolazione residente nelle cinque zone della provincia di Arezzo. Tali I.R. sono confrontabili con quelli riscontrati in studi simili italiani: al contrario si rileva che il numero delle richieste di tiroxina libera (fT4) è nettamente maggiore rispetto a quanto rilevato in letteratura.

Parole chiave

Tireotropina,ipotiroidismo,intervalli di riferimento ■

Introduzione

Per qualunque esame di laboratorio è indispensabile avere degli I.R. che permettano al clinico un giudizio e quindi una conseguente azione (1). Già da molti anni varie società scientifiche si sono impegnate a predisporre metodi che aiutino i singoli laboratori di analisi a determinare i propri IR ma nonostante ciò il problema rimane aperto in quanto, anche ad oggi, gli IR hanno un semplice valore descrittivo senza individuare il concetto di "normalità". Il caso dell'ormone tireotropo è sicuramente paradigmatico di quali intricate considerazioni intervengono nella definizione degli IR

e di quali conseguenze può determinare lo scarso coordinamento tra laboratorio e clinico. Infatti è ben noto che il TSH è l'indicatore più sensibile degli ipo- e degli iper- tiroidismi lievi poiché la correlazione tra TSH e FT4 non è lineare e quindi il TSH va considerato di primo approccio nella diagnosi delle disfunzioni tiroidee subcliniche. La sola determinazione del TSH con gli attuali metodi ad alta sensibilità consente una adequata valutazione della funzionalità tiroidea nella maggior parte dei casi. Infatti secondo i criteri dell'Evidence Based Laboratory Medicine (EBLM), il TSH è il test raccomandato sia per lo screening delle tireopatie nei soggetti asintomatici, sia nei soggetti con sospetto clinico di tireopatia, sia nel monitoraggio della terapia (2) Va comunque ricordato che numerose condizioni fisiopatologiche non direttamente legate alla funzionalità tiroidea possono influenzare la secrezione del TSH: forti stress, drastiche alterazioni del ritmo sonno-veglia, attività fisica intensa, gravidanza. età, assunzione iniziale di iodio possono indurre un aumento del TSH anche di 2-4 volte.(3,4).

Alla luce di quanto detto appare importante che ogni laboratorio si doti dei propri I.R. il più possibile omogenei per etnia, sesso, età....e possa quindi permettere al clinico un giudizio sullo stato della tiroide del paziente dirimendo i possibili sani dai possibili malati.

Oltre a ciò va tenuto presente che spesso esiste un uso inappropriato degli esami di laboratorio che, oltre allo spreco di risorse, può determinare anche pratiche mediche inutili (5).La check list della rete delle strutture pubbliche e private emanata nel 2009 da parte del Ministero della Salute ri-

chiede maggiore appropriatezza per alcuni esami e tra questi vi sono quelli di funzionalità tiroidea (6) per cui in varie realtà italiane si è provveduto ad introdurre l'esame TSH reflex. Questo esame consiste nella misurazione del TSH e la determinazione automatica nello stesso prelievo anche degli altri ormoni tiroidei solo se il TSH risulta alterato(7) ed in alcune esperienze in Italia sta dando frutti considerevoli e promettenti (8).In questo lavoro si vuole determinare quali sono gli IR del TSH nelle cinque zone della provincia, valutare se esistono differenze statisticamente significative tra le singole zone, tentare di migliorare l'appropriatezza delle richieste.

Casistica, materiali, metodi

uesto lavoro si riferisce alle determinazioni di TSH, fT4, triiodiotironina(fT3) effettuate nel 2010 dal Laboratorio Analisi di Arezzo. I campioni esaminati provenivano da tutte le zone della provincia ed in particolare si tratta di 62689 determinazioni del TSH (91.6% ambulatoriali; 8,4% interni), 72059 di fT4 e 44126 di fT3. I test sono stati eseguiti su siero il giorno stesso del prelievo su strumento Modular (Roche). Per le valutazioni statistiche degli IR del TSH nelle varie zone è stata calcolata la mediana e l'intervallo di confidenza del 95% (IC) in quanto in una casistica così vasta possono essere utilizzati per la determinazione degli IR. Per la determinazione degli IR del TSH a livello provinciale è stato utilizzato anche un metodo indiretto elaborato secondo Kairisto (9)

Risultati

risultati ottenuti sono evidenziati nella Tab. 1 e nella Fig.1

Discussione e conclusioni

Gli IR del TSH ottenuti con le due differenti modalità di calcolo nella popolazione provinciale sono tra loro confrontabili e del tutto sovrapponibili a quelli riscontrati in un simile studio effettuato in Italia (10).

Come evidenziato nella Tab.1 la nostra casistica suddivisa per sesso e per zona di provenienza indica che nelle femmine la mediana del TSH è lievemente superiore a quella dei maschi

ZONA	FEMMINE			MASCHI			TOTALE		
	N°	Mediana	IC	N°	Mediana	IC	N°	Mediana	IC
Casentino	4932	2	1,94-2,05	1653	1,78	1,71-1,85	6585	1,94	1,89-1,98
Val Tiberina	4139	1,98	1,93-2,04	1304	1,69	1,61-1,78	5443	1,91	1,86-1,96
Val di Chiana	6362	2,06	2,01-2,11	2164	1,81	1,75-1,87	8526	1,99	1,95-2,03
Aretina	17488	2	1,97-2,03	6524	1,84	1,81-1,88	24012	1,95	1,93-1,98
Valdarno	13464	2,03	2,01-2,06	4659	1,81	1,75-1,84	18123	1,97	1,95-2,00
Totale	46385	2,02	2,00-2,03	16304	1,81	1,79-1,83	62689	1,96	1,94-1,97

Tab. 1 Mediana e intervalli di confidenza(IC 95%) del TSH nella popolazione osservata

e che non esistono differenze significative del TSH tra le popolazioni delle cinque zone. Il fatto che il TSH riscontrato nelle donne sia maggiore potrebbe essere spiegato col fatto che nelle stesse la prevalenza di ipotiroidismo è maggiore (11). Un dato rilevante è quello che non esistono differenze significative tra le zone della provincia e ciò porterebbe ad escludere che in alcune vallate vi sia una maggiore prevalenza di ipotiroidismo.

Va infine rilevato che nel 2010 il numero di richieste di determinazione dell' fT4 è superiore rispetto a quelle di TSH e ciò non è certamente in linea con quanto auspicato dall'EBLM. Se il rap-

porto TSH/fT4 viene preso come indicatore di appropriatezza della richiesta nel nostro caso si ha,nel 2010, un valore di 0,86. Tale rapporto è certamente differente da quello consigliato in letteratura (12) e rileva una chiara inappropriatezza delle richieste.

Alla luce del fatto che gli IR nelle varie zone sono tra loro simili e che nel 2010 risulta una evidente

inappropriatezza delle richieste esistono tutti i presupposti per iniziare, anche nella nostra provincia l'utilizzo del TSH reflex che è un algoritmo, già collaudato anche in Italia, che prevede sempre la misurazione del TSH e la determinazione degli altri ormoni tiroidei

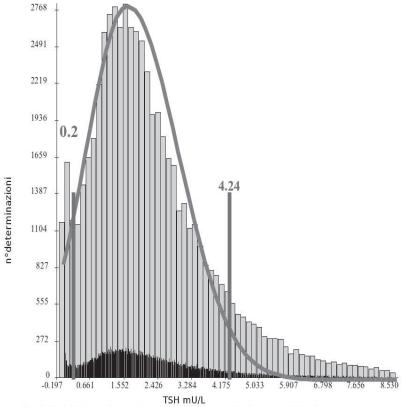


Fig. 1: IR del TSH nella provincia di Arezzo secondo il metodo di Kairisto





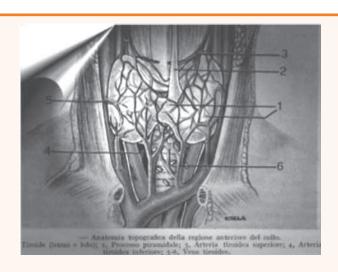
solo quando il TSH risulta alterato. In base al valore del TSH la determinazione di fT4 e/o fT3 viene decisa ed effettuata in modo automatico sullo stesso campione ematico e quindi non implica alcun ulteriore prelievo per l'utente e riduce le richieste di fT4 ed fT3 inappropriate. Certamente il TSH reflex è particolarmente indicato nello screening delle tireopatie mentre nei casi clinici più complessi(adenoma ipofisario, primi mesi di terapia soppressiva o sostitutiva, gravidanza....) richiede una valutazione laboratoristica più completa per cui nelle esperienze italiane in cui è stato applicato è sempre lasciata al medico curante la possibilità di richiedere solo il TSH reflex ovvero il TSH ed altri ormoni tiroidei che il clinico ritiene opportuno.

■ Bibliografia

- 1 Giavarina D. Gli intervalli di riferimento . RI-MeL/IJLam 2006; 2:50-6
- 2 Maestriv E, Ciardullo AV, Magrini N. Raccomandazioni per la diagnostica delle malattie tiroidee. Piano nazionale Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità, 2003. Disponibile a: www.snlg-iss.it/ lgn_diagnostica_malattie_tiroidee
- Fatourechi V,Upper Limit of Normal Serum Thyroid -Stimulating Hormone: a moving and now an aging target? J Clin Endocrinol Metab 2007:92:4560-2
- 4 Dorizzi RM,Ozzola G,Sommella C,Catania F,Lelli F,Migali E,Polverini G.An approach to etablish Reference Intervals for Thyrotropin in pregnancy using the ADVIA Centaur Analyzer.Clin Lab.2010;56:417-425
- 5 Jackson BR.The dangers of false-positive and false-negativetest: results:false
- 6 Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, Age. Na.S. Linee di indirizzoper la riorganizzazione dei servizi di Medicina di Laboratorio nel

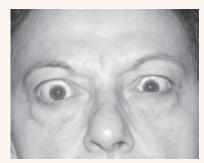
- Servizio Sanitario Nazionale. Marzo 2009.Disponibile a www.simel.it/notizie/documento-101623.pdf
- 7 Dorizzi RM,Castello R. La diagnostica tiroidea: il quesito del clinico- La risposta del Laboratorio. Riv. It Med Lab 2007;3 (suppl): 67-75
- 8 Baldrati L,Vascotto L, Dorizzi RM.Valutare l'appropriatezza dei test di funzionalità tiroidea. GIMBE news 2010; 3:315
- 9 Kouri T, Kairisto V,Virtanen A. Reference intervals developed from data for hospitalized patients: computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data. Clin Chem 1994;40:2209-15
- 10 Dorizzi RM,Nizzoli M.Gli intervalli di riferimento in endocrinologia;il caso del TSH.RIMeL/ IJLabM 2009;5:52-60
- 11 Andreoli M. La tiroide. Prima edizione 2004. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma 2004
- 12 Dorizzi RM,Nizzoli M.Cli intervalli di riferimento in endocrinologia;il caso del TSH.RIMeL/

 IJLabM 2009;5:52-60 ■





Cretinismo



Ipertiroidismo

A PSICONEUROENDO-CRINOIMMUNOLOGIA E IL CANCRO. EVIDENZE CLINICHE E MECCANISMI

Francesco Bottaccioli

Docente di Psiconeuroendocrinoimmunologia nella formazione post-laurea della facoltà di Medicina di Siena e di Perugia, Fondatore e Presidente onorario della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

Os'è la Psiconeuroendocrinoimmunologia? Una nuova specializzazione medica? Un punto di vista filosofico sulle scienze della vita? Un nuovo paradigma? Per rispondere, riprendo una definizione che ho scritto per Treccani Medicina:

La Psiconeuroendocrinoimmunologia è la disciplina che studia le relazioni bidirezionali tra psiche e sistemi biologici. Nella psiconeuroendocrinoimmunologia convergono, all'interno di un unico modello, conoscenze acquisite, a partire dagli anni Trenta del 20° sec., dall'endocrinologia, dall'immunologia e dalle neuroscienze (Istituto dell'Enciclopedia Italiana, Treccani Medicina, vol. 3, 2010).

La PNEI quindi è una disciplina che, in virtù della sua capacità integrativa delle conoscenze provenienti da campi storicamente diversi e separati, ha un approccio sistemico allo studio dell'organismo umano in salute e in malattia. Ma la PNEI è anche qualcosa di più:

Con la psiconeuroendocrinoimmunologia viene a profilarsi un modello di ricerca e di interpretazione della salute e della malattia che vede l'organismo umano come una unità strutturata e interconnessa, dove i sistemi psichici e biologici si condizionano reciprocamente. Ciò fornisce la base per prospettare nuovi approcci integrati alla prevenzione e alla terapia delle più comuni malattie, soprattutto di tipo cronico e, al tempo stesso, configura la possibilità di andare oltre la storica contrapposizione filosofica tra mente e corpo nonché quella scientifica, novecentesca, tra medicina e psicologia, superandone i rispettivi riduzionismi, che assegnano il corpo alla prima e la psiche alla seconda (ibidem).

PNEI quindi come nuovo modello teorico capace di leggere in modo nuovo vecchie e nuove malattie. Vediamo l'esempio del cancro, iniziando con un'operazione verità. Quanto si muore di cancro? Qual è il contributo delle terapie oncologiche alla sopravvivenza dei malati?

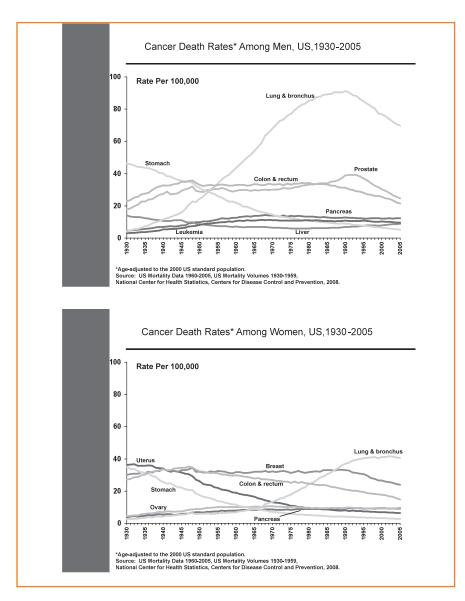
Le due tabelle mostrano l'andamento della mortalità nei maschi e nelle femmine negli USA nel periodo 1930-2005.

Fonte di entrambe le figure: USA National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2008

Il "Rapporto annuale alla nazione sullo Stato del cancro", pubblicato il 3 dicembre 2008 su J Natl Cancer Inst, documenta una diminuzione della mortalità negli USA dovuta alla diminuzione della mortalità nei maschi per polmone, colonretto e prostata e, nelle femmine, per seno e colonretto. Risultati ottenuti in larga misura dalla prevenzione: abbattimento del numero dei maschi che fumano, screening e per le donne abbattimento della terapia ormonale sostitutiva. Quindi possiamo dire che i principali fattori che hanno determinato l'abbassamento della mortalità per alcuni tumori sono da riferirsi non tanto a progressi nelle terapie quanto a progressi negli stili di vita e nella prevenzione. Al riguardo, rilevante è la lezione che viene dalla terapia ormonale sostitutiva.

Ecco cosa scrive il citato Rapporto del Governo americano "Si è registrato un brusco declino nell'incidenza del cancro al seno negli anni 2002-2003 in conseguenza della riduzione dell'uso della terapia ormonale sostitutiva. Il declino del cancro al seno attribuito all'uso della terapia ormonale è particolarmente significativo a causa del breve lasso di tempo tra i cambiamenti nell'esposizione e i correlati cambiamenti nell'incidenza del cancro. Un simile rapido cambiamento in un cancro en-





docrino-correlato era stato visto negli anni '70 quando l'incidenza del cancro all' endometrio era prima aumentata e poi diminuita con l'aumento e la diminuzione dell'uso delle formulazione ormonali sostitutive contenenti estrogeni". (JNCI 2008; 23, p. 1684). Per quanto riguarda l'Europa, abbiamo avuto recenti conferme di un analogo andamento sia riguardo al declino della mortalità sia riguardo alle sue cause (La Vecchia C e al. 2009).

La patogenesi del cancro

I cancro è una malattia multifattoriale a predominante base epigenetica. È una patologia che può dipendere da più fattori e la sua genesi (carcinogenesi) attraversa più stadi. Oltre a geni, ambiente, alimentazione, stili di vita, tra le cause vanno annoverati anche gli eventi delle vita e la nostra capacità di gestirli al meglio. Tra i fat-

tori individuali che determinano la risposta ai carcinogeni (suscettibilità individuale) va quindi anche annoverato lo stress.

Come può influire lo stress nella genesi e nella progressione del cancro? Un incremento della produzione di neurotrasmettitori e ormoni dello stress, da un lato, può causare un aumento della segnalazione di proliferazione cellulare, mediata dall'incremento dei fattori di crescita indotto in particolare da noradrenalina e adrenalina (Lutgendorf S K, Sood A K 2011) e , dall'altro lato, con l'aumento del cortisolo, può provocare una disregolazione della risposta immunitaria con aumento delle attività TH2 e TH17 che risultano essere inadatti a distruggere le cellule maligne. Anzi, lo sbilanciamento della risposta immunitaria verso il TH2-TH17 causa un'infiammazione inefficace che porta allo sviluppo

delle metastasi, che, come è noto, di regola sono (esse, non il tumore primitivo) la causa della morte.

Stress, immunità e cancro: lo stato delle evidenze

a questione delle evidenze cliniche sul rapporto tra stress e cancro va divisa in due: la relazione tra stress e insorgenza del cancro e quella tra stress post-diagnosi e mortalità per cancro.

Sul rapporto tra stress e insorgenza del cancro abbiamo forti evidenze dalla sperimentazione animale, (Thaker 2011) più deboli anche se in rafforzamento dagli studi su umani.

Le ricerche con l'animale dimostrano un coinvolgimento del sistema immunitario nel controllare l'inizio, la crescita e la metastatizzazione del tumore coinvolgendo in particolare l'immunità cellulo mediata e NK che compongono il cosiddetto circuito TH1, l'unico capace di una risposta antitumorale efficace.

Per quanto riguarda gli umani fino a qualche tempo fa le evidenze erano deboli. Un certo grado di evidenza era rintracciabile in una meta-analisi solo per lutti che coinvolgono il coniuge (Duijts 2003). Altre evidenze riguardavano donne con cancro al seno, dove uno studio finlandese su oltre 10.000 donne ha messo in luce che divorzio\separazione e morte del coniuge raddoppiano il rischio di tumore al seno (Lillberg 2003). Adesso, una meta-analisi del gruppo di psicobiologia dell'Università di Londra (Chida et al. 2008), realizzata su 165 studi controllati, pur con tutte le cautele del caso. conclude che lo stress psico-sociale è correlato a un aumento dell'incidenza di cancro, a una peggiore prognosi e a un aumento della mortalità.

In particolare, la depressione sembra essere un fattore chiave nell'aprire le porte alla malattia.

Evidenze più forti le abbiamo invece nella fase post-diagnosi.

Due meta-analisi recenti legano la depressione (Satin JR et al. 2009) e l'isolamento sociale (Pinquart M, Duberstein PR. 2010) al peggioramento della sopravvivenza in malati di cancro.

Un altro recente lavoro del gruppo di David Spiegel dimostra che donne con cancro al seno metastatico che nel

il cesalpino

primo anno di post-trattamento sono state efficacemente curate per la depressione hanno un tempo di sopravvivenza media che è il doppio di quelle non trattate : 53,6 mesi di sopravvivenza contro 25,1 (Giese-Davis J et al. 2011).

Conclusione: "Benché non tutti i dati siano coerenti, l'evidenza epidemiologica predominante supporta la relazione tra fattori psicosociali e progressione del cancro" (Lutgendorf SK, Sood AK, 2011)

Ma per apprezzare appieno la portata di questa conclusione e presentare altri lavori controllati, mi si consenta una premessa di inquadramento storico.

Una storia pluridecennale

cono decenni che nella comunità scientifica si discute sulla relazione mente-cancro. Per molti anni, i "negazionisti" (del ruolo della psiche nella genesi ma anche nella cura del cancro) hanno avuto buon gioco nel contrastare posizioni naif o pseudoscientifiche secondo le quali il cancro è tutto nella testa ed è da qui che bisogna cacciarlo per guarire. Una stupidaggine o, se volete una mezza verità, che periodicamente riappare, che ha prestato il fianco a chi concepisce il cancro come un semplice fenomeno di genetica molecolare per sferrare il suo attacco contro chi invece vede la malattia collocata in una persona e quindi in una rete psicofisica.

Poi sono comparsi gli studi di David Spiegel, psichiatra della Stanford University (Usa) che hanno rimesso la questione del ruolo della psiche sui giusti binari. Lo scienziato, alla fine degli anni ottanta del Novecento, per la prima volta dimostrò che un programma integrato di gestione dello stress, in donne trattate per cancro al seno, era in grado non solo di dare una buona qualità di vita alle pazienti, ma ne migliorava anche la sopravvivenza.

Qualche anno dopo, un altro psichiatra americano, Fawzy I. Fawzy, dimostrò che un trattamento psicologico breve aveva l'effetto di ridurre le recidive e aumentare la sopravvivenza di persone operate per melanoma.

Successivamente, negli anni novanta, sono stati realizzati altri studi per rispondere alla domanda cruciale: la psicoterapia e la gestione dello stress in generale possono aumentare la sopravvivenza dei malati di tumore? Le conclusioni non furono univoche, anzi, possiamo dire che la ricerca si spaccò in due come una mela: su dieci studi realizzati, cinque favorevoli e cinque contrari.

Nel 2002, Spiegel su Nature Reviews Cancer (Spiegel 2002) ha provato a fare un bilancio e a tracciare linee guida per le future sperimentazioni. Perché la ricerca ha dato risultati così contraddittori, si è chiesto lo scienziato? Perché gli studi erano molto disomogenei tra loro: alcuni avevano usato la psicoterapia individuale altri quella di gruppo, altri ancora avevano messo insieme persone con tumori diversi e a diverso stadio della malattia. Occorrevano dei criteri omogenei. Eccoli.

Innanzitutto è importante il gruppo, che funge da costruttore di solidarietà, da luogo sicuro dove esprimere le proprie emozioni, ridurre l'ansia e ricevere un aiuto, sia dagli operatori sia dagli altri membri. In secondo luogo, il gruppo deve essere omogeneo e cioè composto da persone con la stessa malattia, allo stesso stadio di evoluzione. Inoltre è fondamentale abbinare la percezione esatta della malattia, tramite una corretta e soddisfacente informazione scientifica, all'apprendimento di tecniche di gestione dello stress.

Spiegel e collaboratori insegnano ai pazienti tecniche di autoipnosi e di rilassamento, che consentono una riduzione dello stress, la qual cosa permette anche una maggiore disponibilità a cambiare abitudini che possono influire sull'andamento della malattia, come il sonno, l'alimentazione e l'attività fisica.

La psiche che cura: uno studio clinico controllato

o studio di Barbara L. Andersen (Andersen 2001) è in linea con questi criteri. 227 persone operate per cancro al seno, prima di iniziare chemio, radio e le altre terapie previste, sono state divise casualmente in due gruppi: uno di controllo medico e l'altro di controllo medico con aggiunta la partecipazione a un programma di gestione dello stress, realizzato in piccoli gruppi (8-12 persone a gruppo)

e condotto da due psicologi. Il programma ha previsto una seduta a settimana di un'ora e mezza per i primi quattro mesi e poi una seduta mensile per i successivi otto mesi. In totale 26 sedute per 39 ore di lavoro. In ogni seduta venivano praticate tecniche di rilassamento profondo, venivano discusse strategie di soluzione dei problemi, sia di natura psicologica sia di natura pratica (dolore, fatica). Gli operatori hanno dato molto peso al cambiamento degli stili di vita delle persone sollecitando l'inserimento nella quotidianità dell'attività fisica, della buona alimentazione, dell'uso delle tecniche antistress.

La verifica è stata fatta a distanza di 11 anni dall'inizio della malattia. I risultati si possono vedere dai grafici: le persone che avevano frequentato il programma di gestione dello stress hanno avuto una minore frequenza di recidive e una maggiore sopravvivenza rispetto al gruppo che aveva fatto solo i classici controlli medici.

La gestione dello stress riduce le recidive e aumenta la sopravvivenza

A 13 anni di distanza, più dell'80% del gruppo che aveva imparato a gestire lo stress non era morto di tumore contro il 60% dell'altro gruppo.

Risultati rilevanti che vengono da uno studio molto accurato: tutti i partecipanti allo studio infatti sono stati sottoposti a esami del sangue, mammografia e visite mediche ogni sei mesi per i primi cinque anni e poi ogni anno.

Ciò ha consentito ad Andersen e colleghi di monitorare passo passo l'evoluzione di ogni singolo caso e verificare, per esempio, che, già parecchi mesi prima della comparsa della recidiva, era possibile notare un'alterazione in senso infiammatorio del sistema immunitario. Il sistema immunitario, il suo assetto, infatti è il fattore chiave dell'evoluzione della malattia tumorale.

Le tecniche antistress cambiano il sistema immunitario

qui veniamo all'ultimo studio che voglio segnalare. È della Loyola University of Chicago realizzato con



75 donne a cui era stato diagnosticato un tumore al seno e che erano state operate (Witek-Janusek L. e al. 2008) Il campione è stato diviso in due gruppi: uno ha seguito un corso di 8 settimane, con una seduta settimanale di due ore e mezza ciascuna, di apprendimento di tecniche antistress e meditative; l'altro invece ha funto da controllo.

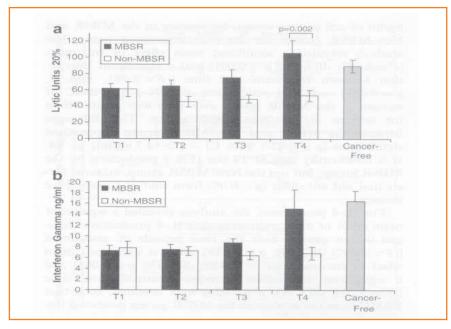
Dopo l'intervento chirurgico e prima di iniziare l'esperimento, tutte le donne sono state studiate con vari strumenti per valutare la qualità della vita, il loro livello di stress (tramite l'analisi del cortisolo, principale ormone dello stress) e il livello del loro sistema immunitario (misurando alcune citochine e l'attività di alcune cellule).

In questa fase tutte le partecipanti avevano un basso punteggio relativo alla qualità della vita, alti livelli di stress e un sistema immunitario complessivamente depresso. A metà del corso di meditazione erano già visibili cambiamenti importanti che si sono poi consolidati alla fine del corso e nel successivo controllo a tre mesi.

Come la meditazione migliora il sistema immunitario dei malati di cancro

e donne che avevano imparato a meditare avevano un punteggio più alto relativamente alla qualità della vita mentre i livelli di cortisolo erano nettamente più bassi delle altre. Di notevole interesse è poi lo studio sull'immunità che ha mostrato nelle "meditanti" una rapidissima capacità di recupero di un profilo immunitario da persona sana. O, meglio, di una persona che è in grado di tenere a bada, tramite il circuito immunitario TH1, la spontanea formazione delle cellule neoplastiche.

Quando è attiva questa immunità protettiva, nel sangue ci sono alcune molecole alte (interferone-gamma) e altre basse (interleuchina-10 e interleuchina-4). Ebbene le donne che partecipavano al gruppo della meditazione avevano esattamente questo profilo, a differenza delle altre che invece avevano quei valori capovolti. La psiche quindi influenza in modo potente l'assetto del sistema immunitario, nel bene e nel male.



Fonte: Witek-Janusek L. et al,. MBSR e Non-MBSR, indicano il gruppo dei meditanti e dei non meditanti. T1, T2, T3, T4, segnano il tempo del prelievo, che è, rispettivamente: 10 giorni dopo diagnosi; a 4 settimane; a fine corso; 1 mese dopo la fine corso.

Nella parte superiore (a) viene indicata l'attività delle natural killer, fondamentali cellule anticancro, che cresce nel gruppo delle meditanti fino a diventare simile a quella di persone non ammalate di cancro, mentre nel gruppo di controllo tende a calare. Nella parte inferiore (b) viene misurata la concentrazione di Interferone-gamma, principale segnale del circuito anticancro detto Th1, che cresce nel corso dello studio fino ad equipararsi al livello delle persone libere da cancro, mentre nel gruppo di controllo diminuisce.

Opere generali e di riferimento sulla PNEI e la gestione dello stress

der, R., Psychoneuroimmunology, IV edizione, vol. 1 e 2, Academic Press, Amsterdam 2007. Bottaccioli, F., II sistema immunitario, la bilancia della vita, II ed., Tecniche Nuove, Milano 2008.

Bottaccioli, F. Psiconeuroendocrinoimmunologia, II ed., Milano 2005 Carosella, A. Bottaccioli, F., Meditazione, psiche e cervello, Milano 2003.

■ Bibliografia

- 1) Andersen B.L. et al. (2008) Psychological intervention improves survival for breast cancer patients, Cancer 113:3450-8
- 2) Chida Y, Hamer M., Wardle J., Steptoe A., (2008) Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? Nature Clinical Practice Oncology 5:466-475
- 3) Dujits (2003) The association between stressful life events and breast cancer risk: a metaanalysis Int J Cancer 107: 1023-9
- 4) Giese-Davis J et al. (2011) Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis, J Clin Oncol. 29(4):413-20
- 5) La Vecchia C e al. (2009) Cancer mortality in Eu-

- rope, 2000–2004, and an overview of trends since 1975, Annals of Oncology Nov 30, 2009
- 6) Lillberg K et al. (2003) Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study, Am J Epidemiol 157(5):415-23
- 7) Lutgendorf S K , Sood A K., (2011), Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms Psychosom Med 73:724-730
- Pinquart M, Duberstein PR (2010), Associations of social networks with cancer mortality: a meta-analysis Crit Rev Oncol Hematol. 75(2):122-37. Epub 2009 Jul 14
- 9) Satin JR et al. (2009) Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis, Cancer 115: 5349-5361
- Spiegel D. (2002) Effects of psychotherapy on cancer survival, Nature Reviews Cancer, may, vol. 2: 1-7
- 11) Thaker PH et al. (2006) Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma Nature Medicine 12:939-94)
- 12) Witek-Janusek L. et al (2008) Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer, Brain Behavior and Immunity, 22: 969-981 ■



TORIA DELLA DERMATOLOGIA ARETINA

Francesca Farnetani

Specialista in dermatologia

Introduzione

Ple 2013 ricorrerà il 150° anniversario della nascita ad Arezzo della dermatologia. Lo scopo di questo studio è di ricostruire il percorso di questi 150 anni anche alla luce delle leggi emanate dopo l'Unità d'Italia, delle grandi scoperte scientifiche nel campo della dermatologia, che hanno permesso un'evoluzione degli aspetti diagnostici e terapeutici.

Un ulteriore obbiettivo dello studio è quello di analizzare i vari modelli organizzativi e i percorsi assistenziali attuati e di valutare l'integrazione ospedale e territorio che si sono realizzati nei 150 anni della dermatologia ad Arezzo.

In base a un metodo storiografico consolidato l'analisi storica ha escluso gli ultimi quaranta anni perché legati alla cronaca perché le vigenti disposizioni di legge impediscono la consultazione degli archivi prima che siano trascorsi quarant'anni, pertanto, l'analisi storica risulterebbe incompleta.

Centocinquant'anni fa

Anche se la cura delle malattie dermatologiche veniva praticata anche nell'Arezzo antica, la nascita ufficiale della dermatologia aretina avvenne il 12 ottobre 1863, quando un decreto del Ministero dell'interno rese esecutivo il contratto con cui fu istituito presso l'Ospedale di Santa Maria Sopra i Ponti un sifilocomio, che era un locale ove le prostitute dovevano essere periodicamente visitate, curate e ricoverate. Un medico dell'Ospedale, Ferdinando Benvenuti, fu nominato: «medico visitatore (...) addetto al sifilocomio».

Il sifilocomio fu ospitato in una stanza ove aveva sede in precedenza il brefotrofio e che era stato trasferito in un'altra ala dell'ospedale perché le condizioni igienico-ambientali erano scadenti, infatti era un'unica stanza lunga m 9,90, larga m 6,80, alta m 5,38 con tre porte, due grandi finestre, vi furono collocati dodici letti.

L'11 novembre 1963 avvennero i primi due ricoveri. Furono le prostitute Antonia Carnesciali e Orsola Bombini che restarono ricoverate rispettivamente 22 e 13 giorni. Dimesse tornarono al postribolo. Nel 1884 i posti letto del sifilocomio furono ridotti poiché nel territorio aretino la sifilide era poco diffusa.

Con l'introduzione della legge del 1888 il sifilocomio fu trasformato in reparto dermosifilopatico, aperto anche alle donne che non esercitavano il meretricio.

Il dispensario fu collocato nei locali ove venivano in precedenza visitate le prostitute. Responsabile del reparto fu nominato Luigi Burali Forti, allora «terzo medico» dell'ospedale, che subentrò a Ferdinando Benvenuti, morto il 28 febbraio 1888. Il 4 settembre 1888 iniziò a funzionare il dispensario celtico. Era aperto dalle 10 alle 11, il martedì e il sabato per gli uomini, il mercoledì e venerdì per le donne e i bambini. L'ingresso era da Via Madonna del Prato. Ad Arezzo e provincia le malattie celtiche erano poco diffuse, nonostante la presenza di numerosi postriboli e la presenza di un presidio militare composto in media da 417 uomini.

Dalla prima relazione fatta dal medico provinciale risulta che nel 1893 non ci fu nessun caso di sifilide da baliatico denunciato; solo nel comune di Loro Ciuffenna, nella frazione di Modine, si verificarono vari casi di infezione sifilitica in bambini allattati al seno. L'indagine epidemiologica dell'ufficiale sanitario identificò una donna che fu ricoverata e curata presso l'Ospedale della Misericordia di Montevarchi.

Una conferma della bassa prevalenza delle malattie veneree nell'aretino risulta anche dalle rilevazioni epidemiologiche del 1901, infatti, in provincia si verificò un solo caso di sifilide da baliatico riscontrato nel comune di Arezzo.



L'influenza delle grandi scoperte della dermatologia

Nonostante la scarsa diffusione delle malattie celtiche, furono approntate a livello ospedaliero le leggi sanitarie emanate dal Regno d'Italia. L'interesse era sia scientifico sia organizzativo. La dermatologia si sviluppò soprattutto a partire dal XIX secolo, quando fu possibile attuare una definizione patologica e sintomatologica, tale da permettere una differenziazione e una diagnosi clinica soprattutto di tre malattie: gonorrea, lue, ulcera molle.

In questo settore un contributo importante lo dette Filippo Ricord (1799-1889) che dimostrò la diversità tra gonorrea e sifilide.

Nel 1879 fu scoperto il gonococco da Albert Neiser (1855-1916).

Nel 1905 Fritz Schaudinn e Erich Hoffmann (1871-1906) scoprirono la spirocheta pallida, agente patogeno della sifilide; Augusto Wassermann (1866-1925) definì la sierodiagnosi della lue. Nel 1910 Paolo Ehrlich, (1854-1915) scoprì la cura della sifilide con l'arsenobenzolo allora indicato col numero 606.

Il motivo dell'interesse dei medici aretini al problema delle malattie celtiche non era determinato da una pressione epidemiologica, cioè da una particolare prevalenza di tali malattie, ma da un interesse scientifico, considerando l'avanzamento degli studi e delle ricerche su tale materia. Il motivo di tale scelta può essere dovuto anche al fatto che molti medici aretini, soprattutto quelli che ebbero responsabilità dirigenziali, avevano usufruito dell'alunnato Sabatini istituito dalla Fraternita dei laici di Arezzo che permetteva a un medico nato ad Arezzo o che lavorasse ad Arezzo di usufruire di una borsa di studio gratuita che permetteva la frequenza dell'Università di Parigi per due anni. In campo dermatologico, come in altri settori della medicina, si nota come i medici tornando da Parigi portassero ad Arezzo idee nuove, attinenti agli studi e alle scoperte scientifiche.

Abbiamo un'ulteriore conferma di questa impostazione se ci basiamo sulle due leggi che disciplinavano la profilassi delle malattie celtiche, art. 54 della legge 22 dicembre 1888, n. 5849, e art. 1-21 del regio decreto 27 luglio 1905, numero 487. Tali disposizioni prevedevano la costituzione dei dispensari celtici solo ai comuni con popolazione superiore a 40 mila abitanti. I comuni, come Arezzo, che non raggiungevano tale numero di abitanti, potevano ugualmente istituire il dispensario celtico e avere il finanziamento statale.

Il dispensario celtico comunale di arezzo

el 1928 ebbe un nuovo impulso il Dispensario celtico comunale di Arezzo per la profilassi e cura delle malattie veneree, quando fu nominato direttore Francesco Sebastiani, nato a Umbertide, in provincia di Perugia il 15 aprile 1911 da Carlo e Anna Gravani.

Laureatosi il 9 luglio 1924 in medicina e chirurgia presso l'Università degli Studi di Firenze, abilitato a Firenze nel 1924, iscritto all'Albo dell'Ordine dei medici di Perugia nel 1924, si trasferì ad Arezzo nel 1928. Si specializzò in dermosifilopatia presso l'Università degli Studi di Firenze nel 1927. Nel 1936 conseguì la libera docenza in clinica dermosifilopatica che depositò ed esercitò presso l'Università degli Studi di Perugia. Sono da segnalare alcune pubblicazioni sulle infezioni gonococciche e sulla sifilide².

Da segnalare la presentazione di un caso clinico di sifilide epatica congenita fatta alla Società tosco-umbra di dermatologia tenuta a Firenze nella seduta del 17 ottobre 1937³.

Il Sebastiani fu capitano medico dell'esercito, il 3 maggio 1926 si iscrisse al Partito fascista (PNF) e nel 1929 entrò nella Milizia (MVSN), ove raggiunse il grado di Seniore medico. Fu insignito dell'onorificenza di Cavaliere ufficiale della Corona d'Italia. Morì ad Arezzo il 9 giungo 1974.

Ad eccezione della pediculosi, molto diffusa, come in tutte le città della Toscana, le malattie esantematiche presentavano una bassa incidenza anche perché in tutta la provincia la popolazione viveva soprattutto in piccoli centri o case isolate.

Ecco l'andamento epidemiologico di alcune malattie dermatologiche

Vaiolo

el 1893 furono denunciati in pro-Vincia di Arezzo quattro casi di vaiolo, due nel comune di Civitella e due in quello di Lucignano. Furono denunciati altri cinque casi di vaioloide. La vaccinazione antivaiolosa a differenza di altre province italiane non era praticata con l'opportuna solerzia, infatti in genere veniva effettuata una sola seduta di vaccinazione a primavera e in alcuni comuni, per esempio quello di Caprese, non fu effettuata nessuna seduta di vaccinazione né per la prima dose né per i richiami. Nel 1901 si verificò un solo caso di vaioloide nel comune di Chitianano. Già dagli inizi del Novecento la vaccinazione fu estesa a tutti i comuni e praticata con maggiore cura. Interessante anche che la provincia di Arezzo fu una di quelle ove non si riscontrarono decessi a causa del vaiolo. Il vaccino veniva acquistato presso l'Istituto vaccinogeno dell'Ospedale degl'Innocenti di Firenze e era distribuito direttamente ai vari comuni della provincia4.

Le malattie dermatologiche nelle scuole aretine

Delle due malattie dermatologiche presenti nel 1917 fra gli alunni delle scuole aretine erano al primo posto la pediculosi e al secondo l'eczema al volto e al cuoio capelluto, presente nel 9% dei casi⁵.

Ad Arezzo la prevalenza della pediculosi era superiore fra i bambini che abitavano in campagna rispetto a quelli della città.

Si ottenne una diminuzione della prevalenza della pediculosi attraverso la promozione del taglio dei capelli ai bambini

Per valutare il cambiamento della prevalenza delle malattie dermatologiche presenti tra gli alunni, per fare un raffronto dei primi anni del secolo scorso, si consideri che in una ricerca⁶⁻⁷, effettuata all'inizio degli anni Ottanta del Novecento fra gli alunni delle scuole aretine, fu rilevato che l'unica malattia dermatologica presente erano le micosi cutanee che risultarono assenti nella fascia di età fra tre e cinque anni, mentre fu rilevata una prevalenza dello 0,75% fra gli alunni di sei-sette anni. Interessante notare che la prevalenza delle micosi cutanee era più bassa tra gli alunni delle scuole della città (0,89%) più alte fra quelle delle zone rurali (1,62%), replicando l'andamento riscontrato per la pediculosi nel 1917.

Oltre ai casi sporadici e ricorrenti di pediculosi rilevati durante l'anno scolastico, si devono segnalare alcuni casi di tinea capitis riscontrati tra il 1983 e il 1986 fra gli alunni di alcune scuole della città di Arezzo che determinarono un notevole allarmismo fra le famiglie. Le istituzioni sanitarie organizzarono vari incontri di educazione alla salute⁸⁻⁹⁻¹⁰.

Come si vede a distanza di settanta anni era cambiata la prevalenza delle malattie dermatologiche, anche in rapporto alle differenti condizioni socioeconomiche generali, ma un valido strumento di prevenzione che costituisce la continuità del pensiero scientifico, era costituito dall'informazione delle famiglie e degli insegnanti come mezzo di promozione della salute.

Morbillo e scarlattina

ra le malattie esantematiche la più diffusa era il morbillo. Nel 1894 ne furono riscontrati complessivamente 51 casi distribuiti in otto comuni. Il maggior numero fu rilevato nel Comune di Arezzo, che peraltro era il più abitato della provincia, infatti solo Arezzo e Cortona avevano più di 20 mila abitanti.

Nel 1901 invece il comune ove si verificarono il maggior numero di casi fu Civitella della Chiana ove si verificarono 28 casi, mentre ad Arezzo 12.

E' interessante notare che verso la fine dell'Ottocento le malattie infettive avevano una maggior diffusione in primavera, con un andamento epidemiologico sovrapponibile a quello attuale.

Anche per la scarlattina si ha un anda-

mento epidemiologico sovrapponibile a quello attuale, infatti, oggi, anche se nettamente diminuita grazie all'introduzione degli antibiotici, il mese di massima morbilità è marzo, come alla fine dell'Ottocento, in cui nel 1893 si ebbero in complesso 116 casi rilevati in dieci comuni. Ben 80 casi furono riscontrati a Castel San Nicolò ove si verificò una vera epidemia appunto a marzo, prima nella zona di San Pancrazio e Cetica e nel mese successivo ad aprile, anche a Strada.

Pur essendo un elevato numero di casi non si ebbe nessuna complicanza. I dati delle malattie infettive denunciati nel 1901, che rilevano la presenza di solo tre casi di scarlattina in tutta la provincia, due ad Arezzo e uno a Sansepolcro, confermano l'andamento epidemico della malattia, in cui si verificano epidemie ogni tre o quattro anni¹¹⁻¹².

Dermatologia ospedaliera

el 1925, quando il nuovo ospeda-Vile, allora chiamato «Vittorio Emanuele III», posto in via della Fonte Venezia, ma iniziò a operare a pieno regime, furono previsti tre consulenti, dermatologo, oculista, odontoiatra. Istituito un reparto autonomo di dermatologia e malattie veneree degli Spedali Riuniti di S. Maria Sopra i Ponti di Arezzo:fu nominato primario Francesco Del Guasta. Nato ad Arezzo il 14 maggio 1898 da Bartolomeo e da Carolina Capausacchi, si laureò in medicina e chirurgia presso l'Università degli Studi di Pisa il 23 luglio 1923. Sempre presso l'Ateneo pisano si abilitò e nello stesso anno si iscrisse al locale Ordine dei Medici. Nel 1933 presso l'Università di Roma si specializzò in clinica dermosifilopatica. Nel 1942 consequì la libera docenza in dermatologia che depositò ed esercitò presso l'Università di Pisa.

Uno dei primi argomenti di studio del Del Guasta fu: «Sull'importanza del tubercolo del Carabelli nella diagnosi di eredolue». Da segnalare inoltre la monografia: Blenorragia infantile: Aspetti clinici, diagnosi, complicazioni, profilassi e terapia¹³.

Il Del Guasta nel 1950 fu eletto consigliere della neocostituita Società medico-chirurgica aretina. È stato l'unico dermatologo a far parte del direttivo di tale società.

Partecipò alla Grande guerra in qualità di allievo ufficiale medico. Si iscrisse al Partito fascista (PNF) nel marzo 1921 e partecipò alla Marcia su Roma. Nel 1927 entrò nella Milizia (MVSN) ove raggiunse il grado di centurione medico. Morì ad Arezzo il 4 gennaio 1983. Dopo il pensionamento per raggiunti limiti d'età a del Del Guasta, nel 1968 subentrò in qualità di primario Umberto Bruno Spagnoli, che proveniva dalla Clinica dermatologica dell'Università degli Studi di Siena ove aveva a lungo ricoperto il ruolo di aiuto¹⁴ e condotto varie ricerche¹⁵⁻¹⁶.

Lo Spagnoli, nato a Casalbordio (Chieti) il 6 aprile 1921, si era laureato a Siena il 7 marzo 1949. Nel 1978 si trasferì, sempre in qualità di primario, all'Ospedale di Grosseto.

La divisione dermatologica durante la riforma ospedaliera

on la riforma ospedaliera del 1968 (L. 132) alla divisione dermatologica aretina furono assegnati 40 posti letto rispetto ai 44 (22 uomini e 22 donne) di cui disponeva.

La divisione era posta al terzo piano del padiglione Galli-Tassi e oltre alla zona di degenza disponeva di una sala celtica, una per medicazione e una per plesiometria.

Nel 1972 fu istituito il servizio di allergologia e l'anno successivo, nello spi-

	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973
Ricoverati in corsia	862	803	918	856	938	939	963
Paganti	2	6	13	2	3	-	-
Giornate di degenza	13039	13113	13741	13320	14754	14.435	14.033
Durata media degenza	15,12	16,33	14,96	15,56	15,72	15,37	14,57
Visite ambulatoriali	760	073	1114	1582	1231	2.220	1.460
Consulenze interne	62	94	206	188	352	392	350

Tab. I: Attività della divisione dermatologica per gli anni 1967-1973 (da S. Sansotta, modificata)

	1970	1971
Ustionati ricoverati	54	56
Interventi per tumori cutanei	178	200
Plesioterapia (cicli):		
interni	105	116
esterni	67	75
Totale	172	191
Crioterapia ambulatoriale n° 250		

Tab. II: Prestazioni erogate dalla divisione dermatologica per gli anni 1970-1971 (da S. Sansotta, modificata)

		1972	1973
Cosmetologia	Acne	16 interni	
		450 esterni	
	Depilazione	10 interni	960 trattamenti
		50 esterni	
Interventi	Chirurgici	12	
	Con diatermoelettro-	140 interni	
	coagulazione	30 esterni	
	Totale	182	310
	Biopsie	20	
	Galvano-caustica	6	
	Crioterapia	10 risolventi	
		30 stimolanti	
Ustionati		61	66
Terapia Fisica		115 applicazioni	90 interni
			124 esterni
Visite ambulatoriali		2.220	1.460
Allergologia			20 soggetti
			trattati

Tab. III: Prestazioni erogate dalla divisione dermatologica per gli anni 1972-1973 (da S. Sansotta, modificata)

rito di dare centralità ai servizi ospedalieri fu trasferito presso la divisione dermatologica l'ambulatorio dermoceltico del comune di Arezzo.

Presso la divisione dermatologica venivano effettuati interventi per tumori cutanei, cosmesi, applicazioni di ultrasuono-terapia, plesioterapia, vapozono, trattamenti esfoliativi per acne, test allergologici e terapia desensibilizzante.

Un quadro dell'attività della divisione dermatologica è riassunta nelle relazioni sanitarie 1971¹⁷ e 1972-73¹⁸ da cui vengono tratte, pur se modificate, le tre tabelle che seguono (tabelle I-III). È interessante notare che a distanza di più di cento anni dall'istituzione del sifilocomio si auspicasse ancora che: «per quanto riguarda il servizio celtico si impone un miglior isolamento dei malati ricoverati».

Dopo il trasferimento dello Spagnoli, i due primari che diressero la divisione dermatologica, Amedeo Benigni dal 1978 e Armando Scalese dal 1986, erano stati in precedenza assistenti e aiuti dello stesso reparto. In seguito è divenuto primario Antonio Castelli.

Conclusioni

come si vede la dermatologia aretina ha sempre risposto ai bisogni assistenziali della popolazione, sia mettendo a disposizione strutture ospedaliere, sia servizi ambulatoriali e territoriali.

La divisione dermatologica è sempre stata parte integrante degli Spedali Riuniti di S. Maria Sopra i Ponti di Arezzo e ne ha seguito l'evoluzione e lo sviluppo e ha saputo sempre dare una risposta sia all'evoluzione scientifica della disciplina sia alle esigenze dettate dai mutamenti organizzativi a livello nosocomiale sia del territorio.

■ Bibliografia

(1) Natali S. Relazione al Consiglio Provinciale Sanitario / del dott. Salvatore Natali medico provinciale letta nell'Adunanza del 17 aprile 1894. Arezzo: Bellotti; 1893 [ma 1895].

- (2) Sebastiani F. Infezione gonococcica in soggetto epispadico. Pratica chirurgica e delle discipline affini, 1937, v. 5, n. 1.
- (3) Sebastiani F. A proposito di un caso clinico di sifilide epatica congenita tardiva a sintomatologia colicististica. Giornale italiano di dermatologia e sifilologia, 1938, fasc. 1.
- (4) Farnetani F, Farnetani I. Storia della medicina aretina: i cento anni dell'Ordine dei medici. Pubblicazione [Arezzo]: Ordine provinciale dei medici chirurghi e degli odontoiatri di Arezzo; 2010.
- (5) Sclavo A, Pavone A. Esperimento di propaganda igienica nelle scuole della Toscana. Roma: Tipografia Innocenzo Artero; 1918.
- (6) Farnetani I, Gallorini MC, Mori G. Indagine clinico statistica e auxologica su 800 visite medico-scolastiche. La Clinica Pediatrica, 1984; 66: 573-584
- (7) Farnetani I, Gallorini MC, Mori G. L'andamento delle malattie rilevate nelle scuole. Salute e Territorio 1986; I8I (46-47): 84-85
- (8) Assemblea sui problemi dei bambini, La Nazione Cronaca di Arezzo, 17 novembre 1983, p. II.
- (9) Convegno sugli incidenti infantili, Corriere Medico – periodico del Corriere della Sera, 11 giugno 1986, p. 8.
- (10) Giornata di studio sull'infanzia, La Nazione– Cronaca di Arezzo, 30 maggio 1986, p. III.
- (11) Laboratorio consorziale d'igiene tra i Comuni della provincia di Arezzo. Resoconto morale e statistico dalla fondazione al 31 dicembre 1923. Arezzo: Stab. Tip. Ettore Sinatti; 1924.
- (12) Farnetani F. Epidemiologia delle malattie infettive pediatriche per mese e anno. Grand'Angolo di Edit-Symposia. Pediatria e Neonatologia 2003; 10: 89-94.
- (13) Del Guasta F. Blenorragia infantile: Aspetti clinici, diagnosi, complicazioni, profilassi e terapia. Pisa: Tip. U. Giardini, 1935.
- (14) Archivio dell'Università degli Studi di Siena, fascicoli del personale n. 1666.
- (15) Spagnoli U. Combinazione di chlorhydroxyquinoline con catrame minerale in terapia dermatologica locale. Minerva Dermatol. 1956 Aug;31(8):243-8.
- (16) Spagnoli U. Eczema indotto sperimentalmente con C14 marcato con dinitro-chlorbenzol. Arch Klin Exp Dermatol. 1966;227(1):347-9.
- (17) Sansotta S. Relazione sanitaria 1971. Arezzo: Spedali Riuniti di S. Maria Sopra i Ponti; [agosto 1972], p. 83.
- (18) Sansotta S. Relazione sanitaria 1972-1973. Arezzo: [maggio 1974], p. 114. ■



A VERTICALIZZAZIONE NEI SOGGETTI CON GRAVE CEREBRO LESIONE ACQUISITA: ESPERIENZA DEL CRT

Daniela Corsi, Stefania Canova, Costanza Cioni, Gianna Del Cucina, Eva Sarcone, Alessandra Zito.

CRT Centro di Riabilitazione Terranuova Bracciolini, Ospedale Santa Maria alla Gruccia, Piazza del Volontariato nº1 52025 Montevarchi (Arezzo)

■ Riassunto

La verticalizzazione precoce nei soggetti con Grave Cerebrolesione acquisita influisce positivamente sul recupero e/o migliora l'autcome. Le variazioni di postura e l'utilizzo della verticalizzazione precoce possono essere utili a modificare pattern patologici, la distribuzione del tono e quindi la facilità alla mobilizzazione passiva e a seguire la riprese della motilità spontanea (1). La verticalizzazione passiva su tavolo può essere attuata anche in fase acuta, anche nei pazienti non responsivi purché siano stabili dal punto di vista cardiocircolatorio. 102 pazienti con Grave Cerebro lesione Acquisita, ricoverati la nostra struttura riabilitativa, sono stati sottoposti ad un protocollo di verticalizzazione precoce, tramite letti verticalizzanti. I pazienti sono valutati all'ingresso in reparto con uso di scale validate. Sono descritte e/o misurate: età, causa della GCA, livello di funzione cognitiva, tono muscolare, carico assistenziale, gravità della disabilità. La valutazione viene ripetuta con le stesse scale alla dimissione del paziente dal reparto. Tutti i pazienti con GCA sottoposti allo stesso protocollo di verticalizzazione precoce hanno presentato nel corso della degenza variazioni in termini di: recupero del tono muscolare, miglioramento della vigilanza, riduzione del carico assistenziale. La varietà dei deficit nei soggetti con GCA è vasta e variamente combinata, e questo impedisce di avere a disposizione una popolazione omogenea. Gli stessi programmi riabilitativi sono differenziati. Non è presente un gruppo di controllo. Tuttavia, somministrare a tutti i pazienti esaminati lo stesso metodo di trattamento, ovvero la verticalizzazione precoce, rende interessanti i dati descritti in questo intervento. Secondo la nostra esperienza la precoce verticalizzazione del Paziente con GCA concorre a migliorare il recupero del paziente

Parole chiave

Grave cerebro lesione acquisita, stato vegetativo, stato di minima coscienza, ipertono, stazione seduta ■

Introduzione

Per grave cerebro lesione acquisita si intende un danno cerebrale, di origine traumatica o di altra natura, tale da determinare una condizione di coma, più o meno protratto, e menomazioni sensitivo-motorie, cognitive e comportamentali, che comportano disabilità grave(6). Una persona affetta da GCA necessita di ricovero ospedaliero per trattamenti rianimatori o neurochirurgici di durata variabile da alcuni giorni ad alcune settimane. Dopo questa fase, sono necessari interventi medico- riabilitativi di tipo intensivo da effettuarsi in regime di ricovero ospedaliero. Nella maggior parte dei casi, dopo la fase di ospedalizzazione, permangono sequele che rendono necessari interventi di carattere sanitario e sociale a lungo termine. La valutazione della persona con CGA ai fini della presa in carico riabilitativa richiede un approccio multi professionale e multidimensionale, che tenga conto dell'insieme delle problematiche che influiscono sulla sua condizione di salute (3).

Materiali e metodi

I Centro di Riabilitazione Terranuova (CRT) ospita 20 posti letto per le Gravi Cerebrolesioni Acquisite (GCA). La struttura è dotata di letti verticalizzanti che permettono di portare il Paziente in sicurezza in ortostatismo progressivo.

In tal senso abbiamo esaminato 102 pazienti ricoverati nel periodo 2009-2010 presso il nostro reparto di Gravi Cerebrolesioni Acquisite (3, 6).

Il campione è costituito da 36 femmine e 66 maschi di età compresa tra i 17 e i 90 anni, con una età media di 68±3 anni.

La patologia di base è rappresentata in 40 casi da emorragia cerebrale, per 32 pazienti da politrauma con trauma cranio-encefalico, in 13 casi da ischemia cerebrale, per 10 evento anossico cerebrale e in 7 casi l'eziologia del quadro clinico ha altra natura, prevalentemente neoplastica primaria e secondaria.

All'ingresso in reparto i pazienti sono stati valutati con scale validate: GOS, LCF FIM, DRS.



54

Periodo	2009-2010
Ricoveri	102
Femmine	36 (35%)
Maschi	66 (65%)
Età (anni)	17-90
Età Media	68 anni ± 3

Alla GOS 58 pazienti avevano una GOS di 3 e 44 una GOS di 2; la media LCF all'ingresso è 2 e raggruppando i soggetti con LCF 1-4 ne avevamo 72 in questo gruppo e 30 nel gruppo LCF 5-8.

La media della FIM all'ingresso è 22 e la media della DRS è 22.8.

Il campione è costituito da soggetti in

Pazienti	Patologia
32	TCE
40	Emorragia
10	Anossia
13	Ischemia
7	Altro

prevalenza in stato di minima coscienza con importante impatto assistenziale. Dal punto di vista cognitivo i pazienti erano contattabili, in grado di eseguire ordini semplici non in maniera ripetitiva.

Dal punto di vista motorio, sempre all'ingresso, solo 17 erano in grado di mantenere una stazione seduta, 6 in posturale, 8 bordo letto con aiuto e 3 in autonomia; 85 non erano mai stati seduti.

Riguardo alla stazione eretta, 99 pazienti all'ingresso avevano una stazione eretta impossibile da raggiungere, 1 era in grado di stare sullo standing e 2 assumevano una stazione eretta attiva con aiuto.

Un altro parametro considerato all'ingresso è il tono muscolare secondo la scala di Hasworth: 41 soggetti presentavano flaccidità sia a destra che a sinistra, 28 un normotono a destra e 32 a sinistra, 21 un lieve incremento del tono a destra e a sinistra con un pun-

teggio di 1 alla scala di hasworth; infine, 7 soggetti presentavano un ipertono pari a 2 sia a destra che a sinistra ed un paziente era già strutturato a 3 bilateralmente.

E' stata, poi, presa in considerazione la motilità attiva ai due lati e in tal senso 63 pazienti non avevano alcun movimento attivo agli arti a destra, 20 soggetti erano in grado di eseguire alcuni movimenti non funzionali, mentre 19 avevano movimenti attivi presenti sempre a destra con conservazione della forza.

A sinistra il quadro è corrispondente: 53 privi di movimenti attivi ai 2 arti di sinistra, 20 con movimenti non funzionali e 29 con motilità conservata a sinistra.

Il nostro campione è stato sottoposto ad un protocollo di verticalizzazione che prevede :

1°giornata: posizionamento fianco destro - fianco sinistro long sitting 2°giornata: verticalizzazione a 30° tempo 15 minuti

3°giornata: verticalizzazione a 45°-tempo 20 minuti

4°giornata: verticalizzazione a 60°-tempo 30 minuti

5° giornata: verticalizzazione a 90° - tempo oltre 30 minuti

Durante la manovra i soggetti sono monitorizzati. Sono state considera-

LCF	Ingresso	Dimissione
Media	2	4
LCF 1-4	72	47
LCF 5-8	30	55

te controindicazioni assolute alla verticalizzazione: la sepsi, lo scompenso cardiaco acuto e l'ipertensione endocranica.

Una volta effettuato questo protocollo con buon compenso emodinamico i pazienti proseguono il progetto con posizionamento in posturale o carrozzina, standing e stazione eretta attiva (4).

Risultati

Tutti i nostri pazienti sono stati sottoposti al protocollo di verticalizzazione su letti verticalizzanti, eccetto che nei giorni di grave instabilità clinica. Alla dimissione, dopo una permanenza media di 63,5 giorni , 86 soggetti hanno raggiunto la stazione seduta, 46 in posturale, 18 bordo letto con aiuto, 20 in autonomia. Rimangono 16 pazienti che per instabilità cli-

Seduta	Ingresso	Dimis sione
Impos	85	16
Posturale	6	48
Bordo let	8	18
Autonomi	3	20
Seduti	17	86

nica non riescono a mantenere una stazione seduta prolungata.Riguardo alla stazione eretta, 60 persone vanno in piedi, 28 su standing attivo, 18 con aiuto, 14 in autonomia. Ne residuano, comunque, 42 che non sono in grado di stare eretti.

Riguardo alla motilità 46 non hanno

Stazione Eretta	Ingresso	Dimissione
Impos	99	42
Standing	1	28
Con ausilio	2	18
Autonoma	0	14
Stazione Eretta	3	60

recuperato movimenti a destra, mentre 56 presentano una motilità funzionale; a sinistra 39 non hanno movimenti attivi, mentre 63 presentano motilità funzionale.

La valutazione del tono muscolare mostra 9 soggetti con flaccidità a destra e a sinistra, 30 pazienti con normotono e 59 con un ipertono compreso tra 1 e 2 alla scala di Haswort, mentre 2 soggetti mantengono un valore di 3.

Al miglioramento motorio si associa un incremento della performance cognitiva.



ASHWORTH	INGRESSO	DIMISSIONE
-1	41	9
0	32	30
1	21	46
2	7	13

INGRESSO	DIMISSIONE
41	13
28	31
21	36
7	13
	41 28

Alla dimissione 3 pazienti hanno una GOS di 4, 74 di 3 e rimangono 25 soggetti in GOS 2 cioè in stato vegetativo. Alla scala LCF 47 soggetti sono tra 1 e 4 e 55 tra 5 e 8.

Il recupero motorio e cognitivo si ripercuote sulle scale che valutano la performance come FIM e DRS che alla dimissione hanno un valore medio incrementato.

La FIM all'ingresso ha una media di 21, alla dimissione di 33 e la DRS che all'ingresso è 22, alla dimissione ha un valore medio di 20.

Discussione

a complessità del paziente affetto da GCA pone molteplici sfide sulla scelta del trattamento riabilitativo più efficace. La varietà dei deficit è tale da rendere ogni paziente unico nella combinazione di gravità e natura del danno. Ciò significa che ogni individuo presenta un set peculiare di necessità. Differenti individui necessitano di differenti programmi riabilitativi e lo stesso individuo può aver bisogno di diversi programmi riabilitativi a seconda della fase di recupero in cui si trova (1).

Una accurata valutazione delle menomazioni funzionali è di fondamentale importanza per progettare l'intervento riabilitativo e per la gestione clinica complessiva della persona con GCA. Allo stesso tempo la misurazione delle menomazioni e delle disabilità permette di rendere consapevoli gli operatori sanitari, la famiglia ed il paziente del livello di gravità del quadro clinico iniziale che condiziona la successiva evoluzione e contribuisce a determinare gli obiettivi del progetto riabilitativo (4).

Strumenti per la misurazione delle menomazioni motorie e sensoriali sono stati sviluppati e vengono correttamente usati in altre condizioni patologiche del sistema nervoso centrale sia ai fini di inquadramento diagnostico che di progettazione del trattamento riabilitativo che di formulazione della prognosi (5).

Nella gestione delle persone con GCA la complessità del danno cerebrale, la concomitante compromissione dello stato di coscienza o la menomazione delle funzioni cognitive e comportamentali insieme alle lesioni e alle patologie extranervose rendono qualunque contesto particolarmente complicato e molto complesso per utilizzare i dati ai fini della formulazione della prognosi (2).

La molteplicità dei possibili quadri clinici e delle modalità evolutive, rende difficile individuare strumenti spendibili nella valutazione clinica delle persone che hanno subito una grave cerebro lesione. Per questo assume importanza conoscere l'evoluzione clinica di queste persone per individuare criteri di base ai quali circoscrivere sottopopolazioni per le quali sia possibile individuare dei set standardizzati di strumenti di assessment clinico (3). La verticalizzazione precoce tramite letti verticalizzanti rappresenta una tecnica che ha un effetto positivo su sistema muscolare, articolare, circolatorio e meccanismi che regolano il tono muscolare e tutte le funzioni vegetative.

E' evidente l'importanza di consolidare le migliori evidenze disponibili riguardo da un lato gli strumenti di assessment clinico e strumentale delle funzioni motorie utilizzabili in maniera appropriata nella valutazione della persona con GCA, dall'altro la significatività delle informazioni raccolte per la progettazione e la conduzione delle cure riabilitative e la formulazione della prognosi (2).

Conclusioni

I nostro studio che prevede, nella pratica clinica, la verticalizzazione dei soggetti affetti da CGA che non

presentino controindicazioni assolute, quali la ipertensione endocranica lo stato settico o lo scompenso cardiaco acuto, ci porta alla conclusione che tutti i pazienti sottoposti ad una precoce mobilizzazione hanno migliorato lo stato cognitivo e motorio. Si assiste ad una modificazione del tono muscolare in tutti i pazienti tanto che la maggior parte alla dimissione si colloca nella scala di Ashworth tra 0 e 1, mentre all'ingresso il 40% erano ipotonici ed il 10% gravemente ipertonici. Il miglioramento del tono muscolare si accompagna ad un miglioramento della motilità attiva. Infatti alla dimissione il 100% dei Pazienti recupera la Stazione Seduta. Il 60% dei Pazienti va in piedi e di questi il 40% in maniera attiva.

Quindi, la verticalizzazione favorisce il miglioramento del livello di vigilanza e cognitivo, il recupero della stazione eretta, seppure in maniera passiva. Migliora l'outcome in termini di miglior livello cognitivo alla dimissione, migliore punteggio FIM e di conseguenza maggior passibilità di rientro al domicilio.

■ Bibliografia

1)Davine JM, Zafonte RD. Physical exercise and cognitive recovery in acquired brain injury: a review of the literature. Physical Medicine and Rehabilitation 2009. Jun; 1(6): 560-575.

2)Teasell R et al. A systematic review of the rehabilitation of moderate to severe acquired brain injury. Brain Injury 2007; 21 (2): 107-112

3)Turner-Stokes L, Nair A, sedki I Disler PB, Wade DT. Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age (Review). The Cochrane Library 2009, Issue

4)Marshall S, Teasell R, Bayona N, Lippert C, Chundamala J et al. Motor impairment rehabilitation post acquired brain injury. Brain Injury 2007; 21(2): 133-160.

5)Canning CG, Shepherd RB, Carr Jh et al. A randomized controlled trial of the effects of intensive sit-to-stand training after recent traumatic brain injury on sit-to-stand performance. Clinical Rehabilitation 2003 Jul; 17(49: 355-362

6)SIMFER. Conferenza Nazionale di Consenso. Buona Pratica Clinica Nella Riabilitazione Ospedaliera delle persone con Gravi Cerebrolesioni Acquisite. Salsomaggiore 5-6 novembre 2010 ■

56