Dicembre 2013 anno 12
numero **35**

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

IL CESALPINO

APPROFONDIMENTI SPECIALISTICI

- La prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato nelle procedure cardiologiche interventistiche. Approccio basato sulle evidenze.
- Il complesso maggiore di istocompatibilità (MCH)

LE 7e GIORNATE ITALIANE MEDICHE DELL'AMBIENTE

Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale - N° Registrazione ROC 16902
Poste Italiane SpA - Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27-02-2004 n. 46) art. 1, comma 1, CB Arezzo
Direttore Responsabile Roberto Romizi - Aut. Trib. n°7 - 2001/del resgistro stampa n°522/2001 - Stampa L.P. Grafiche Arezzo
ISSN 0394-6231

Sommario

Editoriale

2 Lorenzo Droandi

Approfondimenti specialistici

3 **La prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato nelle procedure cardiologiche interventistiche. Approccio basato sulle evidenze**
G. Falsini, S. Grotti, P. Angioli, K. Ducci, I. Porto, F. Liistro, L. Bolognese

11 **Autoanticorpi non organo specifici e malattie autoimmuni sistemiche diagnostica di laboratorio**
M. Matteucci

15 **Il complesso maggiore di istocompatibilità (MCH)**
R. Donnini

Percorso diagnostico-terapeutici-assistenziali

20 **La teleradiologia negli Ospedali periferici, l'esperienza degli Ospedali di Sansepolcro e La Fratta**
G. La Placa, G. Sgrevi C. Ciccotosto, C. Gialli

Cultura e medicina

22 **Dall'Amiata a Minamata, e ritorno. La Convenzione internazionale di Minamata sul mercurio: uno strumento glocale.**
F. Bianchi, L. Cori

7e giornate italiane mediche dell'ambiente

25 **L'Inquinamento atmosferico**
R. Romizi - F. Laghi - P. Crosignani - M. G. Petronio, A. Faggioli
M. Coppo, A. Pedone - T. Gianni - A. Di Ciaula - D. Sallese, M.T. Maurello
C. Modonesi, C. Panizza

Ambiente e salute

34 **Gli interferenti endocrini, dalla valutazione alla riduzione del rischio**
A. Mantovani

38 **Dal progetto Life plus "HIA21" un metodo avanzato per la valutazione degli effetti sulla salute dello smaltimento dei rifiuti ad Arezzo.**
N. Linzalone

43 **Endocrinopatie da esposizione ambientale – Take Home Messages**
A. Di Ciaula

Odontoiatria

46 **L'abusivismo in campo medico odontoiatrico**
A. Cinelli

Tesi di neolaureati

47 **Tesi dei neolaureati**

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

Dicembre 2013
anno 12 - numero 35

Comitato editoriale e redazione
Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
Presidente: Lorenzo Droandi

Direttore responsabile
Roberto Romizi

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

Coordinamento redazionale
Cesare Maggi, Isabella De Napoli

Segreteria redazionale e progetto grafico
Simona Ghezzi
redazionecesalpino@gmail.com
c/o Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo
tel. (+39) 0575 22724
fax (+39) 0575 300758
chirurghi@omceoar.it
odontoiatri@omceoar.it
www.omceoar.it

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

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

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

Retro copertina:
Piazza Grande di Arezzo
Fotografia di Marco Cerofolini©

Editoriale

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Cari Amici,
l'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri, fino a modifiche legislative, è organo ausiliario dello Stato, al quale quest'ultimo, tra le diverse funzioni, ha delegato anche quella di scrivere le regole interne della professione, il Codice di Deontologia Medica, al quale gli iscritti sono obbligati ad uniformarsi. Regole interne, proprie della professione, che proprio per questo lo Stato deve recepire e condividere ed utilizzare senza intromissioni.
È vero che il mondo sta cambiando rapidamente, e la medicina deve seguire questo tumultuoso divenire. Di conseguenza, anche noi medici dobbiamo adattarci a questi mutamenti, se non vogliamo restare avulsi dal sistema ed essere, per così dire, perdenti. E non far diventare perdente la nostra professione.
Nel mondo che cambia, dunque, dobbiamo essere padroni della nostra professione, essere noi a dettare gli indirizzi di fondo della stessa, definendo ed enunciando i grandi ed irrinunciabili princìpi che devono guidare l'agire medico quotidiano di oggi e di domani. Possiamo ascoltare tutti gli esperti di qualsivoglia disciplina, e tutti i contributi sono certamente i benvenuti, e dobbiamo sempre farne tesoro.
Detto tutto questo, e sono solo alcune delle possibili considerazioni, e proprio per quanto detto, dobbiamo affermare che, alla fine del salmo, noi medici dobbiamo assumerci l'onere e gli onori di scrivere un nuovo Codice Deontologico, nel quale riconoscere noi stessi e la nostra professione. Deve essere un Codice rispettoso delle Leggi dello Stato (che l'Ordine peraltro ha l'obbligo di rispettare e far rispettare), cogente per tutti gli iscritti (ma anche per tutti gli altri attori del pianeta sanità e dell'universo sociale), snello e ben chiaro per tutti, che tuteli la professione e gli iscritti nel superiore interesse della salute pubblica e del cittadino, che devono comunque rimanere fermi capisaldi dell'agire medico. Ma deve essere anche un Codice che guardi e sia aperto al futuro, pur mantenendo saldamente fermi i princìpi etici della professione cui accennavo prima.
Il Presidente della FNOMCeO, Amedeo Bianco, ha affermato che i principali punti in agenda per il 2014 sono la riforma degli Ordini delle professioni sanitarie; la questione della responsabilità professionale; il problema della formazione sia pre- che post-laurea; la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale; e, appunto, il nuovo Codice Deontologico.
Sposo senza dubbio questa agenda, sulla quale non mi soffermo, (del Codice ho già detto), ma aggiungerei almeno un paio di altre cose che non mi sembrano di poco conto.
In primo luogo, il rapporto con la altre professioni sanitarie. Qui dobbiamo finalmente capire come funziona. Voglio dire: se la responsabilità finale deve essere sempre la nostra, allora dobbiamo veder riconosciuta in maniera inequivocabile la nostra posizione di garanzia, e le altre professioni dovranno a ciò adeguarsi. Se, al contrario, gli altri professionisti sanitari possono (o devono) agire in maniera autonoma, allora si faccia chiarezza sul fatto che devono assumersi le responsabilità che competono alla loro specifica professione ed al loro agire autonomo, senza possibilità di riparo dietro l'ombrello della posizione di garanzia del medico. Nel contempo, si dovrà sancire, (ai fini dell'assunzione di responsabilità medico-legali, giurisprudenziali ed anche dottrinali), che il medico non risponde delle azioni di altri professionisti che agiscano in autonomia.
Un altro aspetto, è quello della assicurazione obbligatoria. È molto vero che la discussione in materia è avviata da tempo, all'interno della Federazione, e che qualche barlume in fondo al tunnel si sta vedendo. Tuttavia, sarà di fondamentale importanza poter garantire a tutti i medici la possibilità di avere copertura assicurativa a premi accessibili e ragionevoli. Credo che la Federazione stia lavorando bene in questo senso, ma qui, forse, anche la parte politica del nostro Paese qualcosa potrebbe fare, e si spera che la FNOMCeO riesca nelle opportune pressioni.
Ho già detto troppo, e mi fermo qui, non prima di aver augurato a tutti un buon Natale (in ritardo, ma spero sempre gradito) e soprattutto proficuo anno 2014.

La prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato nelle procedure cardiologiche interventistiche. Approccio basato sulle evidenze.

GIOVANNI FALSINI, SIMONE GROTTI, PAOLO ANGIOLI, KENNETH DUCCI, ITALO PORTO, FRANCESCO LIISTRO, LEONARDO BOLOGNESE

U.O. Malattie Cardiovascolari, Ospedale San Donato, Arezzo, USL 8

Per corrispondenza: giovannifalsini@gmail.com

Abstract

La nefropatia da mezzo di contrasto è una delle cause più frequenti di insufficienza renale acuta acquisita nei pazienti ospedalizzati e sottoposti a procedure diagnostiche/interventistiche.

Nel determinismo di questa giocano un ruolo sia fattori di rischio legati al paziente che dipendenti dalla procedura. Tra i primi l'insufficienza renale preesistente rappresenta il maggiore fattore di rischio, soprattutto se associata a diabete. La nefropatia da mezzo di contrasto ha un impatto prognostico negativo sia a medio che lungo termine. Non esistendo terapia mirata, l'unica strategia possibile è rappresentata dalla prevenzione il cui presupposto è un corretto inquadramento del paziente mirato alla ricerca dei fattori di rischio. L'idratazione con soluzione fisiologica prima e dopo la somministrazione di mezzo di contrasto rappresenta la sola terapia di prevenzione basata sulle evidenze nei pazienti a rischio, mentre rimane incerto il ruolo protettivo di altre strategie farmacologiche.

Parole chiave: mezzo di contrasto, nefropatia, prevenzione

■ La nefropatia da mezzo di contrasto iodato

La nefropatia da mezzo di contrasto (CIN) rappresenta oggi la terza causa di insufficienza renale acuta acquisita[1], e costituisce una importante complicanza delle procedure diagnostiche ed interventistiche che fanno uso di mezzi di contrasto (MDC) iodati. Essa viene comunemente definita come un incremento assoluto dei livelli di creatininemia (Cr) ⩾ 0.5 mg/dL o come incremento relativo di Cr ⩾ 25% rispetto ai valori preprocedurali a 48-72 ore dall'intervento, in assenza di altre cause[2-5]. La più recente definizione di CIN, del gruppo Acute Kidney Injury Network, considera un aumento di Cr ⩾ 0.3 mg/dL con associata oliguria, definizione compatibile con le precedenti e che potrebbe diventare un nuovo standard di riferimento[6]. Lo stesso gruppo di lavoro ha coniato un nuovo acronimo per indicare la CIN, "CI-AKI" (contrast induced acute kidney injury), che, sebbene ancora non si sia diffuso, ne esprime meglio la patogenesi. Per le finalità di questo articolo continueremo ad usare l'acronimo CIN.

L'incidenza di CIN nella popolazione generale viene stimata del inferiore al 3%, ma può raggiungere il 50% in pazienti con alto profilo di rischio. Nei pazienti sottoposti a coronarografia l'incidenza varia dal 6.1% all'8.5%[2], nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PTCA) è del 13.9%[3] e sale fino al 20% nei pazienti con infarto miocardico acuto[7-9], mentre nelle indagini TC risulta mediamente del 5.1% (1.3-21%)[10].

Nelle condizioni a decorso favorevole, i valori di creatininemia in corso di CIN raggiungono un picco massimo in terza-quinta giornata dopo l'esposizione al MDC, per ritornare ai livelli preesistenti in circa 1-3 settimane. Nella pratica clinica tuttavia, la reale incidenza di CIN è probabilmente sottostimata nella popolazione generale dato che i pazienti sono generalmente asintomatici e non viene effettuata in tutti i casi la misurazione seriata della creatinina dopo un esame angiografico o una procedura interventistica fino ad una settimana dopo.

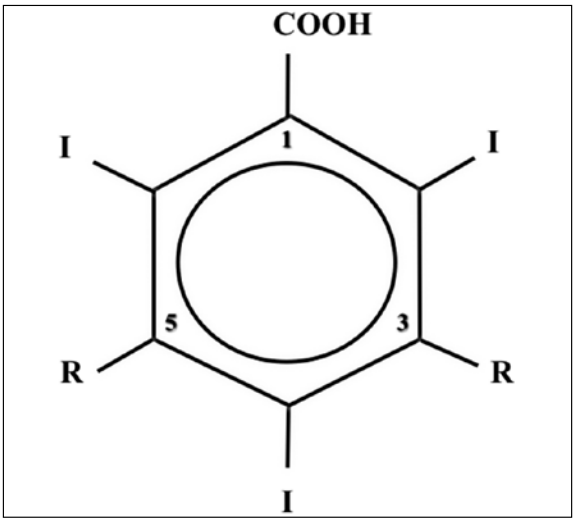
È noto che il danno renale da MDC ha un impatto negativo sulla prognosi dei pazienti: la CIN è associata ad una maggiore mortalità sia a breve che a lungo termine[11,12], ad un aumento del rischio di dialisi per insufficienza renale acuta, delle ospedalizzazioni e dei costi della degenza oltre a favorire il peggioramento potenzialmente irreversibile

della funzione renale. I pazienti sottoposti a PTCA e che sono andati incontro a CIN hanno una probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori circa 15 volte superiore rispetto ai pazienti senza CIN e in particolare la probabilità di insorgenza di infarto miocardico acuto e di restenosi è rispettivamente 6 e 11 volte superiore[4]. Una volta che il danno renale si è verificato, sono possibili solo trattamenti di supporto. La necessità di trattamento sostitutivo permanente ha un'incidenza solitamente bassa nella popolazione generale sottoposta a procedure interventistiche (<1%)11 ma può riguardare oltre il 10% di soggetti con insufficienza renale preesistente[6]: La CIN viene oggi identificata come predittore indipendente di mortalità ad un anno in pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea, anche quando decorre con andamento clinico favorevole, sino al ripristino dei valori di creatininemia preesistenti nei tempi previsti[9].

■ Cosa sono i mezzi di contrasto iodati?

I MDC sono dei derivati dell'anello tri-iodio-benzenico (figura 1). Gli atomi di iodio conferiscono la radiopacità alla molecola mentre i gruppi laterali dell'anello benzenico in posizione 1,3,5 ne determinano le caratteristiche fisico-chimiche specifiche che riguardano la idrosolubilità, la viscosità, l'osmolarità, la tossicità e la via di eliminazione. La stessa classificazione dei MDC si basa sulle caratteristiche chimico-fisiche come la osmolalità, la ionicità/non ionicità e il numero di anelli benzenici nella molecola (tabella 1). Somministrando queste particolari sostanze diventano visibili (effetto parenchimografico) gli organi che le contengono, o per riempimento

Figura 1: *Anello benzenico, la base della struttura di tutti i MDC iodati*



diretto (visceri gastro-intestinali, vene e arterie, ecc.) o per eliminazione selettiva (reni e vie urinarie, vie biliari). Nei reni, il preparato iodato viene filtrato dai glomeruli ed è eliminato attraverso l'urina, che ne risulta quindi opacizzata: questo effetto perdura per circa 30 minuti in condizioni normali di tecnica e di funzionalità, e si estingue con la minzione dell'urina opaca al termine dell'esame. I MDC sono in genere ben tollerati e quasi del tutto sprovvisti di effetti collaterali: questi sono stati riportati in alcuni casi, soprattutto in passato, su base immunoallergica. I prodotti iodati attualmente in uso, caratterizzati da iso-osmolarità, hanno fortemente

Tabella 1: *Classificazione dei MDC in base alle caratteristiche fisico-chimiche*

Classe MDC	Nome MDC	Caratteristiche MDC
Monomeri ionici	iotalamato diatrizoato	Anche detti agenti "convenzionali". Sono MDC iper-osmolari (osmolarità intorno a 1500 mOsm/kg di H_20, cioè fino a 7 volte l'osmolalità del plasma). Contengono 3 atomi di iodio per ogni 2 molecole prodotte in soluzione (da cui deriva la comune definizione di MDC di classe 1,5 o con rapporto 1,5:1). Hanno una elevata concentrazione di cationi (per lo più sodio) insieme ad anioni-leganti iodio. Sono i MDC più vecchi e meno costosi e attualmente non più in uso.
Monomeri non-ionici	iohexolo *(Omnipaque)*, iopamidolo *(Iopamidolo)*, iopromide *(Ultravist)*, ioversolo *(Optiray)*, iobitridolo *(Xenetix)*, iomeprol *(Iomeron)*	Detti anche "ipo-osmolali" (osmolarità 600-900 mOsm/kg diH_20), sono MDC che non ionizzano in anioni o cationi: questo determina la loro più bassa osmolalità rispetto ai MDC "convenzionali". Contengono 3 atomi di iodio per molecola (da cui deriva la comune definizione di MDC di classe 3 o con rapporto 3:1)
Dimeri ionici	ioxaglate *(Exabrix)*	Come i monomeri ionici, questi MDC consistono di cationi (prevalentemente sodio) e di un anione contente iodio. L'anione è un dimero che contiene 6 atomi di iodio. Quando il complesso iodato si dissocia, si creano 2 particelle: un catione senza iodio, ed un anione con 6 atomi di iodio. L'effetto netto è un composto con un rapporto di 3 atomi di iodio per ogni molecola in soluzione, con una osmolalità simile ai monomeri non-ionici.
Dimeri nonionici	iodixanolo *(Visipaque)*	Hanno la osmolalità minore di tutti i MDC (simile al plasma [290 mOsm/kg/H_20] perciò detti iso-osmolari), grazie alla combinazione delle proprietà non-dissocianti dei monomeri non-ionici e le proprietà dimeriche dei dimeri ionici. La molecola non si dissocia in soluzione. Ogni molecola di questa famiglia ha 6 atomi di iodio (da cui deriva la comune definizione di MDC di classe 6 o con rapporto 6:1). Si tratta dei MDC più nuovi. Hanno molecole più grandi rispetto ai precedenti e questo ne determina una maggiore viscosità rispetto alle altre classi.

MDC=mezzo di contrasto iodato; nella colonna nome MDC sono riportati tra parentesi e in corsivo i nomi commerciali.

ridotto l'incidenza e la gravità di queste reazioni, sebbene tali fenomeni giustifichino tuttora l'osservazione di precauzioni e cautele nel loro impiego. I MDC devono ritenersi a tutti gli effetti dei farmaci, anche se ad uso quasi esclusivamente diagnostico e pertanto sono soggetti a farmacovigilanza. I MDC monomeri-ionici, iperosmolari, che sono quelli gravati da elevata incidenza di effetti collaterali e di CIN, non vengono più impiegati nella pratica clinica.

■ Fattori di rischio di CIN

Esistono numerosi fattori di rischio di danno renale da MDC (tabella 2), tra cui la preesistente insufficienza renale, il diabete mellito, lo scompenso cardiaco e l'ipertensione. Recenti studi hanno evidenziato che anche l'infarto miocardico acuto rappresenta una situazione ad alto rischio di CIN[7,8,9].

Alcune caratteristiche fisico-chimiche dei MDC sono state ritenute determinanti nell'incidenza di CIN. L'alta osmolarità dei MDC correla sicuramente con un maggiore rischio di danno renale rispetto ai MDC iposmolari e isosmolari e questo, unito ad altre caratteristiche sfavorevoli ha fatto si che tali agenti non vengano attualmente più impiegati. Un punto che rimane controverso è se altre differenze chimiche tra vari MDC come la isosmolarità rispetto alla iposmolarità possano essere rilevanti clinicamente: questo aspetto sarà affrontato nel paragrafo specifico. Teoricamente è possibile definire il rischio di CIN utilizzando alcuni modelli validati come il CIN Risk Score proposto da Mehran et al.[3] che attribuiscono un punteggio per ogni fattore di rischio riconosciuto, ma tali sistemi sono scarsamente impiegati nella pratica clinica.

■ Patogenesi della nefropatia da mezzo di contrasto

I meccanismi fisiopatologici responsabili della CIN sono molteplici (figura 2) e non completamente noti. Un ruolo

Tabella 2: *Fattori di rischio per la nefropatia da contrasto:*

	Fattori di rischio di CIN non modificabili (caratteristiche dovute al paziente)	Fattori di rischio di CIN modificabili (legate alla terapia e/o alla procedura)
maggiori	- Preesistente alterazione del filtrato glomerulare (≤ 60 mL/min) - Diabete mellito	- Osmolarità e ionicità del MDC - volume MDC (>100 ml) - ripetuta somministrazione di MDC (72 ore)
minori	- ipertensione - età avanzata - sesso femminile scompenso cardiaco classe III/IV NYHA mieloma multiplo insufficienza epatica	- riduzione volume effettivo circolante (disidratazione, diuretici) anemia farmaci nefrotossici (aminoglicosidi, amfotericina B, vancomicina e ciclosporina) - ACE-i/ARBS/FANS - infarto miocardico (< 24 ore) - PAS< 80mmHg - uso di contropulsatore intraortico

MDC= mezzo di contrasto iodato; ACE-i=Inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARBS=sartanici; FANS=farmaci antinfiammatori non steroidei; PAS= pressione arteriosa sistolica; NYHA=classificazione funzionale dello scompenso cardiaco (The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256).

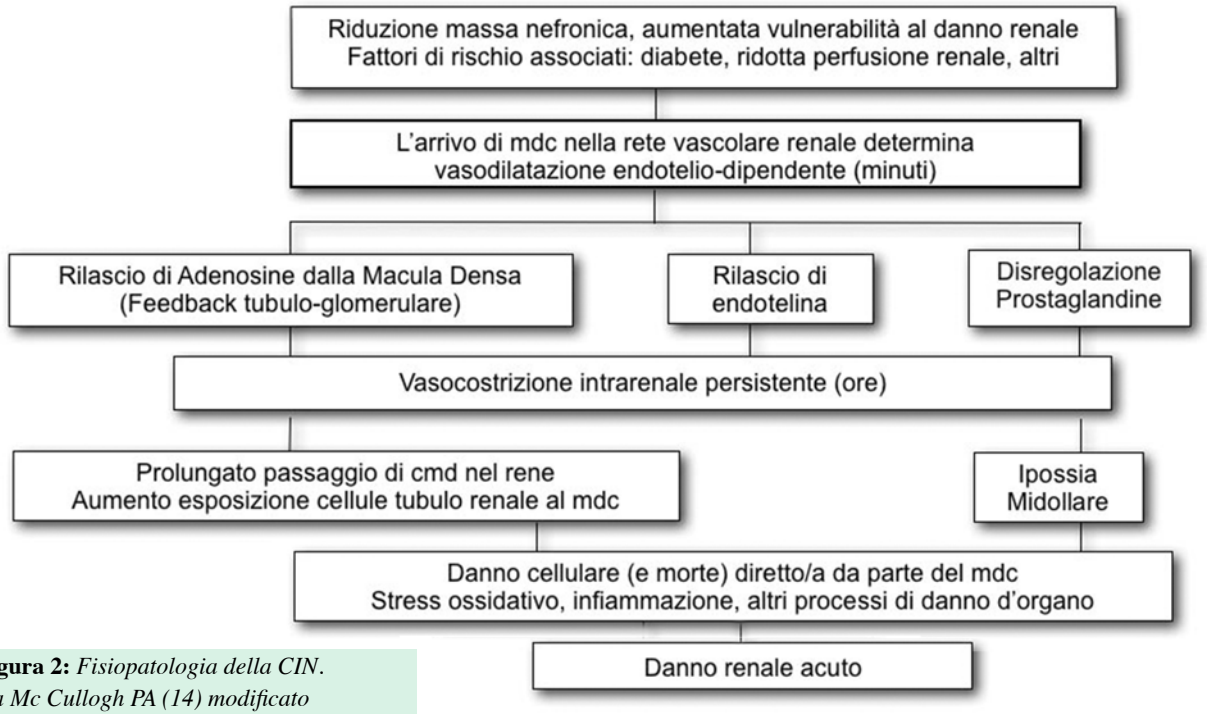


Figura 2: *Fisiopatologia della CIN. Da Mc Cullogh PA (14) modificato*

favorente è dato dalla riduzione del volume della massa nefronica, che aumenta la vulnerabilità al danno renale, associata alla presenza di vari fattori di rischio (es. diabete mellito e ridotta perfusione renale). Un ruolo di primaria importanza è svolto dall'alterazione dell'emodinamica renale che si verifica al momento del passaggio del MDC nella rete vascolare renale,nel giro di minuti dalla somministrazione per via arteriosa, che comporta un'iniziale vasodilatazione, endotelio-indipendente, transitoria, seguita da vasocostrizione prolungata (ore) prevalente sulla zona midollare, già prona ad insulti perché fisiologicamente ipoperfusa rispetto alla corticale. Ne conseguirebbe un danno ipossico, meccanismo cruciale della patogenesi del danno renale. Alla base di tali modificazioni emodinamiche sembra sottostare un'alterazione dell'equilibrio tra mediatori di vasodilatazione e di vasocostrizione, a favore di questi ultimi. In particolare, la somministrazione di MDC contribuirebbe all'attivazione del feedback tubulo-glomerulare, con conseguente vasocostrizione dell'arteriola afferente e decremento netto della velocità di filtrazione glomerulare (GFR). L'azione dell'adenosina e delle endoteline sui rispettivi recettori, l'incremento dello ione calcio intracellulare e l'innesco del sistema dell'angiotensina II, a fronte di un'inadeguata sintesi di prostaglandine, concorrerebbero a ridurre la perfusione renale. Una seconda ipotesi patogenetica vede coinvolta la disfunzione endoteliale indotta dal MDC quale responsabile della ridotta produzione di mediatori della vasodilatazione, come ossido nitrico e prostaglandine, sintetizzati proprio a livello dell'endotelio[14].

Alla disfunzione endoteliale e al danno da riperfusione post-ischemica si assocerebbe l'azione dei radicali liberi dell'ossigeno, in grado di ridurre la disponibilità di ossido nitrico e di indurre la formazione di specie reattive, capaci di alterare strutture proteiche di membrana ed enzimi, attraverso processi ossidativi e di nitrosilazione[11]. I MDC possono determinare anche un danno citotossico diretto a livello del tubulo renale, attraverso l'alterazione dell'integrità delle membrane plasmatiche e mitocondriali[9].

Infine, nella patogenesi della CIN sono stati chiamati in causa fattori immunologici, quali il complemento e l'immunità cellulare da esso attivata, in grado di indurre un danno mediato dall'infiltrazione flogistica di macrofagi e polimorfonucleati, con ulteriore liberazione di radicali liberi in loco[10].

Relativamente al ruolo patogenetico specifico dei singolo MDC, alcune caratteristiche, in particolare osmolalità e viscosità, possono teoricamente interferire con velocità e deformabilità degli eritrociti, rallentando il flusso di questi nel nefrone ed aggravando il danno ischemico. Nella pratica clinica è noto che gli agenti iperosmolari ionici determinano maggiore incidenza di CIN[18] ma questi, come detto, non sono più impiegati, mentre ad oggi non esistono dimostrazioni certe di differenze tra MDC isosmolari e iposmolari[19,20,21].

Il volume del MDC, come intuibile, risulta determinante nell'insorgenza di nefropatia ed è stato dimostrato che un elevato volume di MDC (> 100ml o un volume pari al quadruplo della clearance della creatinina) rappresenta un fattore di rischio indipendente di CIN. La via di somministrazione endoarteriosa si presta certamente ad un maggior rischio di indurre CIN rispetto alla via endovenosa e ripetute indagini contrasto-mediate effettuate a breve distanza le une dalle altre (almeno entro le 72 ore) possono contribuire ad aumentarne l'incidenza.

■ Dalla fisiopatologia alla pratica clinica

a) **Ipovolemia e/o disidratazione** possono incrementare il rischio di danno renale acuto da somministrazione di MDC, in quanto associate ad una costante riduzione della perfusione renale, che potrebbe peggiorare l'eventuale danno ischemico locale[11].

b) **Diabete mellito** non costituisce di per sé un fattore di rischio determinante per lo sviluppo di CIN, quando non associato a concomitante alterazione della funzione renale[14]; è altresì vero che non esistono al momento osservazioni su larga scala che correlino l'aumento dell'incidenza di CIN con la durata di una patologia diabetica preesistente o con la persistenza di valori glicemici mal controllati. Un recente studio prospettico ipotizza un rischio di CIN lievemente ma significativamente aumentato in soggetti diabetici non nefropatici, rispetto alla popolazione generale[13]. Appare comunque ragionevole non somministrare MDC a pazienti in condizioni di iperglicemia acuta, in quanto quest'ultima è di per sé in grado di causare danno renale diretto[4].

c) **Funzionalità renale:** è noto che il GFR, stimato indirettamente attraverso la clearance della creatinina (ClCr), va incontro a progressiva riduzione con il procedere dell'età[15]. Il decremento di clearance non può essere evidenziato di routine attraverso la semplice misurazione della creatinina sierica, esistendo una relazione inversa non lineare tra il filtrato glomerulare e quest'ultima, i cui valori – essendo la creatinina un catabolita della creatina – variano in dipendenza dell'entità delle masse muscolari del paziente, della sua età e del sesso. In ragione di ciò, di regola i pazienti anziani, per la riduzione della massa muscolare totale che spesso si associa all'età avanzata, presentano un significativo deterioramento di GFR anche a fronte di valori di creatininemia apparentemente normali: pertanto il paziente anziano è, per definizione, a rischio di CIN.

Non essendo concretamente applicabile nella routine la misurazione della ClCr attraverso la raccolta della diuresi delle 24 ore, si ricorre a delle approssimazione del reale GFR mediante equazioni matematiche validate.

Queste sono (tabella 3): la formula di Cockcroft e Gault[16], che stima la ClCr mediante peso corporeo, sesso ed età del paziente: un paziente maschio di 80 anni, di 50 kg di peso corporeo e una creatininemia di 1,2 mg/dL, ha una ClCr alterata (35mL/min); l'equazione derivata dal Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD equation)[17] che considera urea sierica, albumina e gruppo etnico del paziente, permettendo una valutazione della GFR espressa in mL/min/1,73 m^2.

Il singolo fattore di rischio più importante per lo sviluppo della CIN è l'insufficienza renale preesistente che da sola aumenta il rischio di ben 20 volte[3,9]. L'incidenza di

Tabella 3: *Equazioni per il calcolo della funzionalità renale*.

Formula di Cockroft e Gault (14)	$ClCr\ (ml/min) = \frac{(140 - età)\ X\ Kg}{(72x\ Cr)} \times 0{,}82$ se donna
Equazione MDRD modificata (15)	$eGFR\ (ml/mim/1.73m^2) = 186 \times Cr^{-1.154} \times età^{-0.203}$ fattore di correzione 0,74 se donna, 1,24 se razza afroamericana

ClCr=Clearance della Creatinina; Età= età del paziente (anni); eGFR=velocità filtrazione glomerulare

CIN è correlata con la gravità dell'alterazione della funzione renale[14]: il rischio di CIN è basso per GFR o ClCr > 60ml/m, è moderato per GFR o ClCr tra 30 e 60 ml/min ed è alto per GFR o ClCr < 30ml/min.

d) **Gammapatie monoclonali:** nonostante per anni il mieloma multiplo sia stato indicato come fattore di rischio per lo sviluppo di CIN, numerose revisioni della letteratura indicano chiaramente che l'associazione di tale condizione morbosa ad aumentata incidenza di danno renale dopo somministrazione di MDC avviene solo in presenza di concomitanti disidratazione del paziente, insufficienza renale o grave ipercalcemia. La gammapatia monoclonale non è quindi da considerarsi di per se fattore di rischio per CIN, così come non ha attualmente alcun significato clinico lo screening della cosiddetta proteinuria di Bence-Jones nei pazienti candidati a procedure che impiegano MDC[2,11]. Tuttavia, dato che il problema nei pazienti con mieloma con Bence Jones non è tanto l'insufficienza renale acuta, ma la comparsa della "cast nephropathy" o nefropatia da cilindri che è legata alla precipitazione della proteina di Tamm Horsfall nei tubuli renali, situazione in cui il MDC può contribuire al peggioramento della funzione, conviene mantenere una certa prudenza per l'uso di MDC nei pazienti con gammopatia monoclonale. Analoga considerazione vale nella sindrome da iperviscosità della malattia di Waldenstrom.

e) **Farmaci:** l'impiego di farmaci potenzialmente nefrotossici fra i quali, aminoglicosidi, amfotericina B, vancomicina e ciclosporina aumenta il rischio di CIN.

Un'attenzione particolare va estesa ai ***farmaci anti-infiammatori non steroidei*** (FANS), in grado di ridurre drasticamente il filtrato glomerulare per l'effetto antiprostaglandinico, che riduce la protettiva fisiologica vasodilatazione intrarenale[3,11].

Gli ***ACE-inibitori*** (ACE-i) e gli ***antagonisti recettoriali dell'angiotensina*** (ARB) possono, in condizioni particolari quali la stenosi bilaterale dell'arteria renale (o monolaterale nel paziente monorene) compromettere l'emodinamica renale riducendo il GFR così come la loro somministrazione cronica nei pazienti anziani con ridotta funzione renale, probabilmente in relazione all'effetto vasodilatante prevalente sull'arteriola efferente, con conseguente modificazione della pressione intraglomerulare con potenziale riduzione della GFR[3].

Le ***biguanidi*** (es. metformina) non sono di per sé farmaci nefrotossici, ma in caso di insufficienza renale possono accumularsi nell'organismo e concorrere alla produzione di acidosi lattica.

f) **L'infarto miocardico acuto:** è noto che i pazienti con infarto miocardico acuto ad ST sopralivellato (STEMI) trattati con angioplastica primaria sono a rischio aumentato di CIN (fino al 25%)[7]. In questo contesto la scelta del MDC potrebbe influenzare il rischio di CIN in quanto sono note differenti risposte del microcircolo coronarico dopo somministrazione di MDC ionico rispetto a non-ionico o MDC a bassa osmolarità rispetto a MDC iperosmolari il cui uso si associa ad aumentato rischio di CIN[4,5].

Un recente studio randomizzato multicentrico coordinato dalla Cardiologia di Arezzo, che ha coinvolto le tre emodinamiche dell'area vasta sud-est (Arezzo, Siena, Grosseto), ha confrontato il MDC ipo-osmolare iompromide (Ultravist) con il MDC isosmolare iodixanolo (Visipaque) in pazienti con STEMI trattati con PTCA primaria entro 12 ore dall'insorgenza, in termini di incidenza di CIN e di effetti del MDC su indici di perfusione miocardica.

Lo studio ha arruolato 475 pazienti consecutivi trattati con PTCA primaria; 239 con iopromide, 236 con iodixanolo; tutti i pazienti ricevevano alta dose di N-acetilcisteina (1200 mg e.v. seguita da 1200 mg per os nelle 24 ore successive) e idratazione (1 ml/Kg/ora; 0.5ml/Kg/ora se con FE < 40% o segni clinici di scompenso cardiaco). L'endpoint primario (la CIN definita come incremento di creatinina > 25% dal valore basale a quella dopo 72 ore dalla somministrazione di MDC iodato) si è verificato nel 10% di pazienti trattati con iopromide e nel 13% dei pazienti trattati con iodixanolo, senza differenze statisticamente significative tra i due. Non sono state trovate differenze tra i due MDC in termini di indici di perfusione tissutale né di eventi cardiaci maggiori a 30 giorni dalla procedura[9].

■ Prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato

Data la rilevanza clinica della CIN e l'inefficacia della sua terapia, comunque tardiva (la non disponibilità di marcatori di danno renale più precoci della creatininemia non consente un intervento tempestivo), l'unica possibile strategia terapeutica rimane la sua prevenzione.

Numerose strategie farmacologiche sono state valutate nel tentativo di ridurre il rischio di CIN nei pazienti con insufficienza renale cronica: idratazione con soluzione fisiologica, bicarbonato di sodio, teofillina/aminofillina, N-acetilcisteina, acido ascorbico, statine, prostaglandina E1, trimetazidina, captopril, soprattutto sulla base della loro potenziale capacità di contrastare la vasocostrizione e lo stress ossidativo indotto dall'ipossia, i due presunti principali meccanismi responsabili del danno

renale.
A parte l'idratazione e l'impiego di agenti anti-ossidanti, però, ben pochi di questi trattamenti hanno mostrato un chiaro e consistente beneficio. Ad oggi, sono stati pubblicati quasi 50 studi randomizzati che hanno valutato diverse strategie preventive della CIN; nella maggior parte di essi, però, sono stati inclusi pochi pazienti e non sono stati raggiunti risultati conclusivi sulla superiorità della strategia adottata in alternativa al placebo[22-24].

■ Aspetti di prevenzione della CIN basati su evidenze cliniche:

1. Un'accurata valutazione anamnestica del paziente, mirata all'identificazione e correzione ove possibile dei potenziali fattori di rischio per CIN, va effettuata con rigore nei pazienti candidati ad indagine contrastografica.
2. ACE-i/ARB: possono essere continuati mentre il loro inizio o la variazione della dose deve essere considerata con attenzione fino a che il paziente non sia temporalmente fuori dal rischio di CIN[25] .
3. Diuretici: non sono protettivi nei confronti della CIN nella pratica clinica mentre è documentato il loro rischio per la profilassi per la deplezione di volume che determinano. Il loro uso non è controindicato in caso di sovraccarico di liquidi: situazione in cui il dosaggio va personalizzato sulle esigenze del paziente. Se il paziente è già in terapia diuretica la decisione di sospenderla va personalizzata: se il paziente è clinicamente stabile, il diuretico va sospeso il giorno della procedura e il giorno prima.
4. Gli antidiabetici orali biguanidi: non sono farmaci nefrotossici di per sé, ma in caso di insufficienza renale possono accumularsi nell'organismo e favorire l'acidosi lattica. In pazienti con GRF < 60ml/min, è raccomandata la sospensione il giorno della procedura e fino a 48 ore dopo somministrazione di MDC e solo se la funzione renale rimane stabile. Nei pazienti con normale funzione renale (GFR > 60ml/min) è raccomandata la sospensione solo in caso di infusione di elevato volume di MDC iodato (>100ml).
5. Farmaci: per gli effetti sulla circolazione renale espressi sopra, è consigliata la sospensione dei FANS 48 ore prima della procedura programmata.
   Per altri farmaci potenzialmente nefrotossici (aminoglicosidi, ciclosporina, vancomicina, amfotericina B, ecc.) la decisione di sospensione deve essere personalizzata considerando il rapporto rischio/beneficio nel caso specifico.
6. Idratazione: è stato dimostrato che l'idratazione periprocedurale del paziente per via endovenosa può ridurre la prevalenza del danno renale acuto instaurato durante la somministrazione del MDC iodato[2,22-24].
   L'espansione volemica stimola la diuresi e diluisce le concentrazioni di MDC e dei mediatori di vasocostrizione circolanti, prevenendo l'attivazione del feedback tubulo-glomerulare, direttamente responsabile dell'incremento delle resistenze vascolari intrarenali.
   L'infusione di soluzione salina isotonica (1 mL/kg/ora, iniziata 12 ore prima e continuata per le 12 ore successive alla procedura diagnostico-interventistica) è più efficace della soluzione salina ipotonica[26]. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e/o ridotta funzione ventricolare sinistra - con frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra < 40% - la dose di soluzione salina viene dimezzata (0.5 mL/kg/ora, iniziata 12 ore prima e continuata per le 12 ore successive alla procedura diagnostico-interventistica) al fine di evitare la stasi polmonare. Dubbio è l'effetto protettivo della idratazione con soluzione di sodio bicarbonato (154 mEq/L, 3 mL/kg/ora per 1 ora prima della procedura, seguiti da un'infusione di 1 mL/kg/ora nelle successive 6 ore) che è stata impiegata in numerosi studi randomizzati dai risultati contrastanti[27,28], il cui razionale risiede nell'alcalinizzazioen delle urine che potrebbe ridurre l'effettocitotossico del MDC a livello delle cellule del tubulo distale. Lo studio di Maioli e coll., attualmente è quello con la maggiore numerosità (502 pazienti arruolati) e ha dimostrato la mancanza di vantaggio del bicarbonato rispetto alla soluzione fisiologica nella prevenzione della CIN[28] mentre dalla recente metanalisi[29] su 17 studi con un totale di 2633 pazienti, risulta che l'incidenza di CIN sia ridotta dall'uso di bicarbonato (odds ratio 0.52; 95% intervalli di confidenza 0.34–080, P = 0.003) senza però differenze relative all'impiego della dialisi post-procedura (P = 0.20) o alla morte (P = 0.53). Il maggiore vantaggio del bicarbonato rispetto alla soluzione salina isotonica è documentato nelle procedure effettuate in emergenza[29] che rappresenterebbero attualmente il solo campo di applicazione di questa strategia.
7. Opzioni farmacologiche mirate: i tentativi farmacologici di inibizione della vasocostrizione intrarenale o di riduzione del danno ischemico indotti da MDC, attraverso varie sperimentazioni in vivo o in vitro (antagonisti recettoriali delle endoteline, prostaglandine, antagonisti dell'adenosina, calcio-antagonisti, peptide natriuretico atriale, dopamina, fenoldopam) sono stati scoraggiati dal rilievo di risultati controversi o di scarsa applicabilità nella pratica clinica[2,33].
8. L'N-acetilcisteina (NAC), proposta come prevenzione della CIN in ragione del riconosciuto effetto antiossidante ed anti-apoptotico della stessa, è stato ampiamente studiata, a vari dosaggi e attraverso diverse vie di somministrazione[2,4,30], e sebbene siano stati evidenziati in passato dati discordanti, recenti metanalisi ne hanno dimostrato il ruolo protettivo[33]. Un particolare contesto clinico dove è documentata l'efficacia profilattica di alte dosi di NAC è rappresentato dall'infarto miocardico acuto trattato con angioplastica primaria[7].

■ La controversia sul ruolo dei trattamenti depurativi nella CIN

Nonostante l'impiego profilattico dell'emodialisi dopo esposizione al MDC sia stato più volte proposto, sulla scorta del razionale secondo cui la precoce rimozione dell'agente tossico potrebbe prevenire la CIN in pazienti già affetti da insufficienza renale cronica in terapia conservativa, nella realtà clinica gli squilibri emodinamici spesso connessi a un trattamento sostitutivo di questo

tipo finiscono con l'aumentare l'incidenza del danno renale indotto dall'agente contrastografico[31].
Alcune osservazioni, invece, attribuirebbero un ruolo all'emofiltrazione veno-venosa continua nel ridurre significativamente l'incidenza di CIN in pazienti cardiopatici affetti da insufficienza renale cronica avanzata: ciò potrebbe essere imputato alla maggior stabilità dei parametri cardiovascolari durante la procedura, rispetto all'emodialisi tradizionale [32]. Non può però essere raccomandato l'impiego su larga scala di una metodica così complessa, anche sulla scorta di considerazioni generali di economia sanitaria[2,14,19].

■ Protocollo di prevenzione della CIN del Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico della USL 8

Sulla base delle evidenze scientifiche attuali relative alla CIN e sulla scorta della nostra esperienza clinica, anche nel contesto clinico dell'infarto miocardico acuto trattato con angioplastica primaria, il Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico ha adottato da alcuni anni un protocollo di prevenzione della CIN in sette punti (tabella 4, figura 3). Data l'importanza per la sicurezza dei pazienti questo protocollo viene costantemente monito-

Tabella 4: *La prevenzione della CIN in sette punti*.

Prevenzione nefropatia da mezzo di contrasto evidence-based in sette punti:
1- la prevenzione della CIN inizia con una prima fase di accurata valutazione del profilo di rischio del paziente prima della procedura
2- uso profilattico di soluzione salina isotonica da sola o con sodio-bicarbonato nelle situazioni di emergenza
3- impiego profilattico di N-acetilcisteina nei pazienti con ClCr (Ml/min) o GFR (ml/mim/1.73m^2) ≤ 60
4- sospensione preventiva dei farmaci potenzialmente nefrotossici (tab. 2)
5- uso di dosi minime di MDC (isosmolari o iposmolari)
6- consulto nefrologico nei pazienti ad alto rischio per eventuale programma di procedura di rimozione.
7- controllo della funzione renale entro una settimana nei pazienti ad alto rischio di CIN.

CIN=nefropatia da mezzo di contrasto; ClCr=Clearance della Creatinina; GFR=velocità filtrazione glomerulare; MDC=mezzo di contrasto;

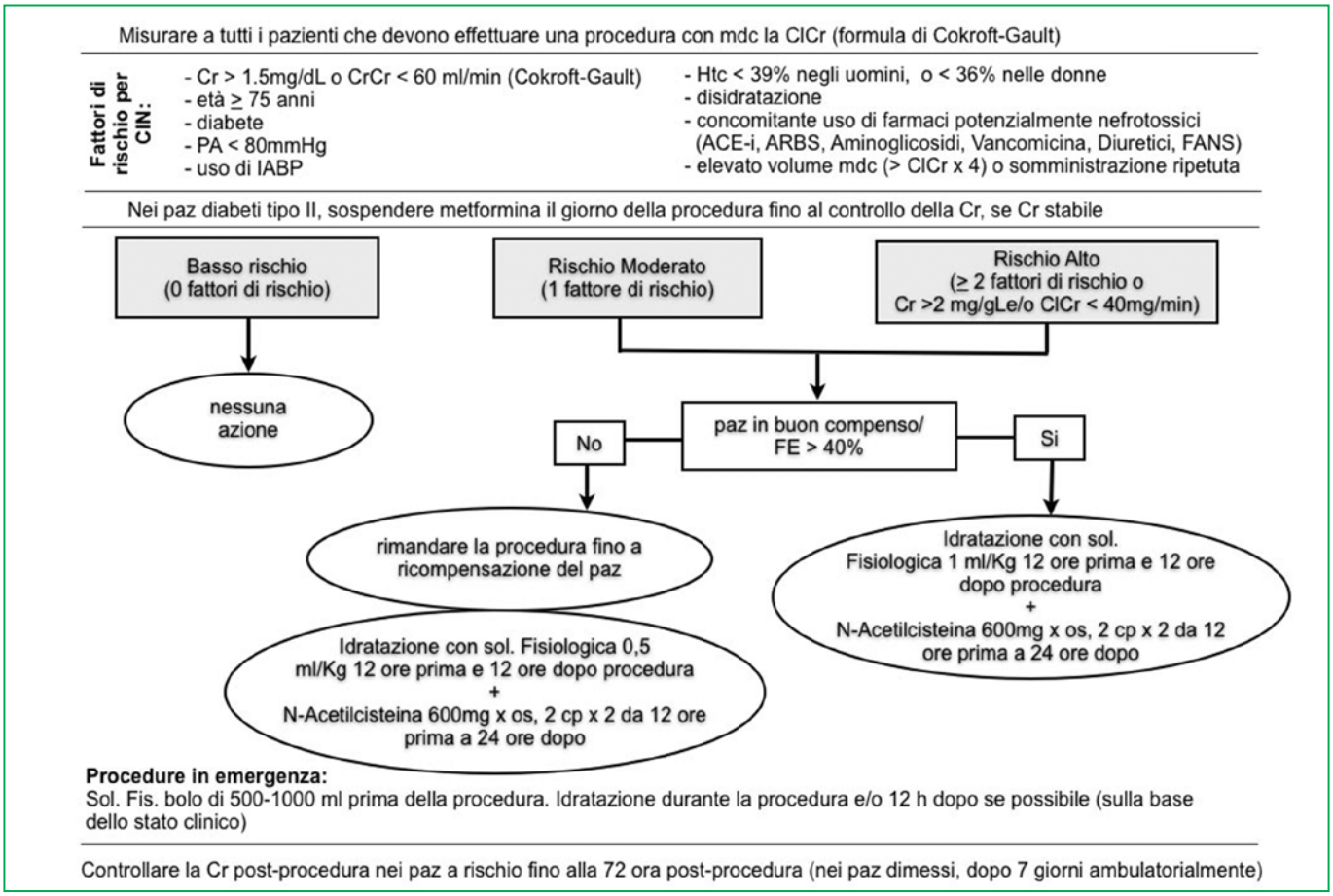


Figura 3: *Protocollo di prevenzione CIN in uso presso il Dipartimento Cardiovascolare AUSL 8.*
Cr= creatinina sierica; ClCr= Clearance della Creatinina; Htc= ematocrito; CIN= nefropatia da MDC; MDC= mezzo di contrasto iodato; ACE-i=Inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARBS=sartanici; FANS=farmaci antinfiammatori non steroidei; PA= pressione arteriosa sistolica; IABP= contropulsatore aortico; FE= frazione di eiezione ventricolare sinistra.

rizzato nell'ambito dei controlli previsti dalla normativa di accreditamento regionale delle strutture sanitarie sull'uso degli strumenti di indirizzo clinico-terapeutico e assistenziale (Regolamento di attuazione della legge regionale 5 agosto 2009, n. 51). Nell'anno 2012 l'aderenza al protocollo a livello di Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico è stata del 99%.

■ Conclusioni

La CIN rappresenta oggi una temibile complicanza delle procedure che impiegano mezzo di contrasto iodato diffusamente impiegate in cardiologia interventistica e si associa ad una peggiore prognosi. Regole di buona pratica clinica impongono di mettere in atto ogni possibile strategia di comprovata utilità per ridurre tale evenienza. Il Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico della AUSL 8 utilizza un protocollo di prevenzione che viene impiegato routinariamente in tutti i pazienti sottoposti a somministrazione di mezzo di contrasto iodato.

Bibliografia

1. Nash K, Hafee A, Han S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2002:39;930-6
2. Weisbord SD, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, Palevsky P. The incidence of clinically significant contrast-induced nephropathy following non-emergent coronary angiography. Catheter Cardiovasc Interv 2008 June 1 ;71 (7):879-85.
3. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol 2004 October 6;44(7): 1393-9.
4. Rihai CS, Textor SC, Grill DE et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation 2002 May 14;105(19):2259-64.
5. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkitfati S et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. Am J Cardiol 2004 June 15;93(12):1515-9.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11:R31
7. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004;44:1780-5.
8. Giora Weisz, Roxana Mehran, Leroy Rabbani, Ran Kornowski, Franz Hartmann, S. Chiu Wong, Alexandra Lansky, Helen Parise, Gregg W. Stone. Contrast-Induced Nephropathy is Frequent and is a Powerful Independent Predictor of Morbidity and Mortality In Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary PCI: The HORIZONS-AMI trial. TCT2008
9. Bolognese L, Falsini G, Schwenke C, Grotti S, Limbruno U, Liistro F, Carrera A, Angioli P, Picchi A, Ducci K, Pierli C. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] Trial). Am J Cardiol. 2012 Jan 1;109(1):67-74.
10. Katzberg R, Lamba R. Contrast induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? Rad Clin N Am 2009; 47: 789-800.
11. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med. 1997;103368-75
12. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. Am J Cardiol. 2005 Jan 1;95(1):13-9.
13. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2002 May 14;105(19):2259-64.
14. Mc Cullogh PA. Contrast-induced acute kidney injury. J Am Coll Card. 2008;51(15):1419-28.
15. NKF KDOQI Guidelines 2000. www.kidney.org
16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16(1):31-41.
17. Levey AS, Greene T, Kusek JW et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrology 2000;(11):155A
18. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. Radiology. 1993-188:171-178
19. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. NEPHRIC Study. The New England journal of medicine. Feb 6 2003;348(6):491-499
20. Solomon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Jr., Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. CARE Study. JACC. May 1999;33(6):1756-1824.
21. Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S, Assante M, Grynne B, Haider T, Palma LD, Faccini L. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. European radiology. 1998;8(1):144-147.
22. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett B. Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy . Canadia Association of Radiologyst. 2011. www.car.ca
23. Tepel M, Aspelin P, Lameire, N. Contrast-Induced Nephropathy A Clinical and Evidence-Based Approach. Circulation 2006; 113: 1799-1806
24. Eknoyan G, Lameire N, et. Al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements (2012) 2, 3;
25. Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, et al. Prevention of contrast induced nephropathy: recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. Catheter Cardiovasc Interv. 2007 Jan;69(1):135-40.
26. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med. 2002 Feb 11;162(3):329-36.
27. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. JAMA 2004;291:2328-2334.
28. Maioli M, Toso A, Leoncini M. et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. J Am Coll Cardiol 2008;52:599-604.
29. Pascal Meier P, Ko DT Tamura A et al. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. BMC Medicine 2009, 7:23
30. Masuda M, Yamada T, Mine T, et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. Am J Cardiol 2007;100:781-6.
33. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Meta-analysis: Effectiveness of Drugs for Preventing Contrast-Induced Nephropathy. Ann Intern Med. 2008;148(4):284-294.
32. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Radiocontrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. Am J Kidney Dis. 2006;48:361–371.
33. Marenzi G. Assanelli E, Marana I et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty, N Engl J Med 2006 June 29;354(26):2773-82.

Autoanticorpi non organo specifici e malattie autoimmuni sistemiche diagnostica di laboratorio

Relazione presentata al corso di aggiornamento: "esami di laboratorio e pratica clinica". (Ordine dei Medici di Arezzo, 1 giugno 2013).

MORENO MATTEUCCI

Resp. S.S. Sieroimmunologia
Laboratorio Analisi USL8 Arezzo

Per corrispondenza:
m.matteucci@usl8.toscana.it

Abstract
La diagnostica delle malattie autoimmuni sistemiche necessita del contributo del Laboratorio di autoimmunologia per un inquadramento appropriato delle varie patologie. In questo lavoro vengono esaminati i tre più comuni test che il laboratorio mette a disposizione del clinico per evidenziarne le peculiarità e il più appropriato utilizzo nella diagnostica e nel monitoraggio delle Malattie Autoimmuni Sistemiche.

Parole chiave: autoimmunità, anticorpi anti nucleo, anti ena, anti dsDNA

Le malattie autoimmuni sistemiche (MAIS) sono un gruppo di malattie la cui incidenza è in continuo aumento, caratterizzate da una eziopatogenesi multifattoriale, in cui, in un background di predisposizione genetica (necessario ma non sufficiente) vi è un evento scatenante che abbatte la tolleranza periferica.
In queste patologie si riconoscono quindi contemporaneamente sia la presenza di geni di suscettibilità che influenzano il mantenimento della tolleranza, sia fattori scatenanti endogeni (ormoni, in particolare gli estrogeni) ed esogeni (fumo, stress, inquinamento, e soprattutto virus e batteri) che insieme condizionano la rottura della tolleranza immunologica verso uno o più antigeni "self".
Il risultato della scomparsa della tolleranza è la formazione di autoanticorpi e/o linfociti-T autoreattivi che determinano successivamente il danno tissutale e la malattia.
La particolare eziopatogenesi delle MAIS è anche alla base dei caratteri comuni a tutte queste malattie: familiarità, maggior frequenza nel sesso femminile, insorgenza apparentemente spontanea, decorso cronico caratterizzato da esascerbazioni e remissioni.
Le principali malattie autoimmuni sistemiche sono rappresentate da:
- Lupus Eritematoso Sistemico
- Sclerodermia
- Dermatomiosite/Polimiosite
- Connettivite Mista
- Artrite Reumatoide
- Sindrome di Sjogren
- Vasculiti sistemiche
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Bisogna ricordare tuttavia che la classificazione di queste malattie è in realtà più complessa perché esiste un "continuum" tra malattie sistemiche e quelle che colpiscono un solo organo. Inoltre soggetti che hanno una malattia autoimmune sono spesso pronti a svilupparne altre o ad estendere il tipo di autoantigeni verso cui viene montata una risposta autoimmune.
È anche possibile che manifestazioni cliniche di una forma si associno a manifestazioni di una altra malattia autoimmune (sindromi da sovrapposizione).
La diagnostica delle MAIS perciò può presentare notevoli difficoltà e richiedere, a partire dal sospetto clinico che rappresenta sempre la base, la collaborazione di diverse specialità: diagnostica per immagini, anatomia patologica, laboratorio di autoimmunologia.
Quest'ultimo in particolare offre al clinico una numerosa tipologia di test, sia di screening che di approfondimento, per la ricerca delle tante specificità anticorpali che possono caratterizzare queste patologie[1,2].
I test più significativi disponibili sono rappresentati dalla ricerca di:
• Anticorpi anti-nucleo (ANA)

- Anticorpi anti DNA nativo (dsDNA)
- Anticorpi anti antigeni nucleari estraibili (ENA)
- Anticorpi anti granulociti dei neutrofili (ANCA)
- Anticorpi anti proteine citrullinate (CCP)
- Anticorpi anti istoni
- Anticorpi anti fosfolipidi

Tra tutti questi test, tuttavia quelli di uso più comune sono rappresentati dai primi tre dell' elenco, che sono poi anche quelli che spesso forniscono le indicazioni più utili per la definizione del tipo di patologia, e su questi focalizzeremo la nostra attenzione[3].

■ Anticorpi anti nucleo (ana)[4,5,6]

Gli anticorpi anti nucleo possono essere ricercati in laboratorio con varie metodiche (ELISA e derivati, immunoblot) ma tuttora il gold standard è rappresentato dalla immunofluorescenza indiretta su un substrato costituito da cellule umane immortalizzate in cultura asincrona, cioè in cui sono presenti tutte le fasi cellulari. Queste caratteristiche permettono di rilevare tutti i possibili antigeni cellulari, anche quelli che sono presenti solo in una determinata fase del ciclo cellulare.
Il test in immunofluorescenza permette di valutare e riportare sul referto due parametri importanti:

- **il titolo anticorpale e il pattern fluoroscopico.**

Il titolo indica l'ultima diluizione a cui il campione presenta ancora una fluorescenza (end point) ed è una indicazione semiquantitativa della concentrazione dell' anticorpo nel campione. Nella gran parte dei laboratori viene utilizzata come diluizione di base quella di 1:80 perché rappresenta probabilmente il miglior compromesso tra sensibilità e specificità. Utilizzando infatti titoli più bassi (es 1:40) la specificità scende a valori molto bassi e quindi il numero di falsi positivi diviene troppo elevato[7].
Infatti non possiamo dimenticare che anticorpi anti nucleo a basso titolo possono essere presenti anche in situazioni non legate a patologie autoimmuni[8] e in particolare:

- In soggetti sani
- In gravidanza
- Nelle donne con età maggiore di 40 anni
- Negli anziani
- In alcune neoplasie
- Nell' isufficienza renale
- In alcune infezioni virali (mononucleosi, Hiv)
- In conseguenza dell'assunzione di farmaci (procainamide, idralazina, minociclina...).

Sono quindi da valutare con estrema cautela i bassi titoli e il dato isolato, anche ricordando che è ormai accettato che il primo titolo clinicamente significativo sia 1:160 mentre 1:80 rappresenta piuttosto un segnale di attenzione.

Il pattern indica la descrizione sintetica e codificata del quadro fluoroscopico osservato nelle cellule positive. In alcuni casi dal pattern è possibile risalire in modo preciso all' antigene verso cui sono rivolti gli autoanticorpi presenti nel campione, in altri casi il pattern fluoroscopico non permette di determinare con sicurezza la specificità antigenica per cui posssono essere necessari ulteriori test di approfondimento per determinare la specificità antigenica.
Nella tabella 1 sono riportati alcuni dei pattern più frequenti (quelli descritti sono in realtà oltre 40) e gli antigeni relativi[9,10].

PATTERN ANA	ANTIGENE RICONOSCIUTO
Omogeneo	nDNA
Speckled	Sm RNP SSA SSB
Diffuse Grainy	Topoisomerasi1 (SCL70)
Anticentromero	Cemp-B
Nucleolare	PmScl (polimiosite sclerosi Rna polimerasi Fibrillarina KU – To/Th
PCNA	Ciclina

Tabella1

Nella tabella 2 i vari pattern ANA sono messi in relazione con la patologie[11] con cui più frequentemente si associano.

PATTERN ANA	PATOLOGIA VERSO CUI INDIRIZZA
ANA omogeneo	Lupus eritematoso sistemico (LES) Artrite Reumatoide
ANA Diffuse Grainy	Sclerosi sistemica
ANASpeckled	Connettivite Mista (s. di Sharp) Sindrome di Sjogren LES
ANA PCNA	LES
ANA Anticentromero	Sclerosi sistemica (variante CREST o localizzata)
Ana nucleolare	Sclerosi sistemica

Tabella 2

Nella tabella 3 sono infine riportate le frequenze con cui gli ANA in generale e quindi senza tener conto dei diversi pattern si ritrovano in varie patologie

Autoanticorpo	Patologia	Frequenza %
ab anti-nucleo (ANA)	Lupus Eritematoso sistemico	99
	Lupus Discoide	5÷25
	Lupus indotto da farmaci	100
	Lupus cutaneo subacuto	99
	Sclerodermia	60÷90
	Sindrome di Sjogren	70÷80
	Artrite reumatoide	30÷50
	Polimiosite / Dermatomiosite	30÷80
	Malattia Mista del Connettivo	95÷100

Tabella 3

■ Anticorpi anti antigeni nucleari estraibili (ena)[12-15]

Nell'accezione originaria (Sharp 1971) questo termine arcaico si riferisce agli autoantigeni solubili, estraibili in soluzione salina dal nucleo e dal citoplasma cellulare. Attualmente il termine comprende invece tutti gli autoantigeni intracellulari noti, solubili ed insolubili, bersaglio di autoanticorpi clinicamente importanti nelle malattie autoimmuni.
Il numero degli ENA è ovviamente elevato, ma quelli di maggior significato clinico e che vengono comunemente utilizzati nella routine sono riportati in tabella 4.

ENA	FUNZIONE
ANTI SSA (52 KD e 60 KD)	Ribonucleoproteina che partecipa alla traduzione dell' mRNA
ANTI SSB	Fosfoproteina ausiliaria per RNA Pol II
ANTI SM	Ribonucleoproteina che interviene nella maturazione del preRNA
ANTI U1RNP	Ribonucleoproteina che partecipa alla maturazione del mRNA
ANTI CENTROMERO	Proteine centromeriche
ANTI SCL70	Enzima topoisomerasi I che svolge la doppia elica del DNA durante la trascrizione
ANTI JO1	IstidiltRNAsintetasi, a localizzazione non endonucleare ma citoplasmatica catalizza l'unione di un aa con il corrispondente tRNA

Tabella 4

Nella tabella 5 sono invece riportate le frequenze con cui i vari tipi di anticorpi anti-ENA si riscontrano nelle diverse MAIS. Come si può osservare una stessa patologia può essere caratterizzata da più di un tipo di ENA. Gli anticorpi asteriscati rappresentano criteri diagnostici per le corrispondenti patologie, presentano cioè una specificità molto elevata.

Autoanticorpo	Patologie	Freq.%
ab anti-SSA/Ro	Sindrome di Sjögren Lupus Eritematoso Sistemico Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi BAV congenito Lupus neonatale Artrite Reumatoide Polimiosite Sclerodermia	40÷70 40 20÷30 100 90 5 3 5
Ab anti-SSB/La	Sindrome di Sjögren LES neonatale Lupus Eritematoso Sistemico BAV congenito Artrite Reumatoide	30÷60 60 10÷15 80 3
Ab anti-Jo1*	Polimiosite*	30
Ab anti-centromero*	Sclerodermia limitata (s.Crest)* Sclerodermia diffusa	90 5
Ab-anti-Scl-70* (Topoisomerasi I)	Sclerodermia diffusa*	60
Ab anti-nRNP *	Malattia Mista del Connettivo * Lupus Eritematoso Sistemico Sclerodermia Polimiosite	100 30 5 2
Ab anti-Sm*	Lupus eritematoso sistemico*	15÷30

Tabella 5

In tabella 6 sono riportate la specificità e la sensibilità dei vari anticorpi anti-ENA nelle diverse patologie autoimmuni che più sono caratterizzate dalla presenza di quel determinato anticorpo.
Possiamo notare come spesso ad un'alta specificità si contrapponga una bassa sensibilità, in altre parole quel determinato anticorpo, se presente, è fortemente suggestivo per una certa patologia, ma lo si ritrova solo in una percentuale dei casi.

Anti Sm	Alta specificità (99%) ma bassa sensibilità (15-30%) per LES
Anti U1 RNP	Alta specificità (100%) e alta sensibilità (95-100%) nella Connettivite Mista specialmente per valori alti
Anti SSA/Ro	Buona specificità (60-70%) e bassa sensibilità per la Sindrome di Sjogren Sensibilità del 30-40% nel LES. Nel sospetto di un LES con ANA test negativo il dosaggio di questo autoanticorpo è il passaggio successivo.
Anti SSB/La	Buona specificità (60-70%) e bassa sensibilità per la Sindrome di Sjogren Bassa sensibilità per il LES
Anti Cemp	Specificità intermedia ma bassa sensibilità (5-7%)nella sclerosi sistemica Alta specificità nella sindrome CREST e il fenomeno di Raynaud nella sclerodermia
Anti SCL 70	Alta specificità (99%) ma bassa sensibilità (35% nella sclerosi sistemica
Anti JO-1	Ata specificità (98%) ma bassa sensibilità (20-40%) nella DermatomiositePolimiosite

Tabella 6

■ Anticorpi anti dna nativo (double stranded dna)[16]

Gli anticorpi anti ds-Dna sono importanti soprattutto nella diagnostica del LES, di cui rappresentano uno dei criteri diagnostici.
Raramente si ritrovano a titoli alti in altre patologie, e nel LES hanno la caratteristica di seguire con il loro titolo l'andamento della malattia, possono cioè essere utilizzati per monitorare la terapia.
Questi anticorpi vengono ricercati in laboratorio con diverse metodiche, e attualmente stanno sempre più prendendo campo le metodiche in ELISA o in chemiluminescenza, che hanno il vantaggio, oltre ad essere automatizzabili, di offrire una ottima sensibilità.
Purtroppo a questo fa riscontro una specificità non elevatissima, con falsi positivi legati soprattutto alla presenza di anticorpi anti ssDNA privi di significato clinico[13].
Per questo motivo, in quasi tutti i laboratori campioni

positivi vengono confermati usando un test alternativo dotato di una maggior specificità. Abbandonato per la sua indaginosità ormai quasi da tutti il metodo di Farr che veniva considerato il metodo di riferimento, oggi il test più utilizzato come conferma è quello in immunofluorescenza indiretta che utilizza come substrato la CrithidiaLuciliae, un emoflagellato non patogeno per l'uomo che ha la caratteristica di possedere un cinetoplasto ricchissimo di DNA mitocondriale a doppia elica. Questo test è altamente specifico per Ds-DNA, rileva anticorpi ad alta affinità e permette quindi una diagnosi o un monitoraggio molto precisi pur essendo un metodo semiquantitativo, il cui risultato cioè viene espresso come titolo.

Per terminare, alcune considerazioni di carattere pratico sui test che abbiamo fin qui esaminato[14].

■ Considerazioni sugli ANA

Il titolo degli ANA non si correla con l' attività di malattia e non può quindi essere utilizzato come criterio per valutare l'efficacia di una terapia.
In soggetti con un titolo ANA al cut-off (1:80) e con segni clinici sospetti, la ripetizione del test è utile solo nella fase di diagnosi, mentre in pazienti con malattia autoimmune sierologicamente (ANA uguali o maggiori a 1:160) e clinicamente definita, il controllo routinario degli ANA non è indicato, si suggerisce eventualmente una volta all'anno a meno di una variazione del quadro clinico che faccia sospettare una evoluzione della patologia o una sovrapposizione di una altra patologia autoimmune.

■ Considerazioni sugli ENA

Il valore numerico che viene dato al risultato degli ENA è puramente indicativo di una positività più o meno marcata ma non si correla con l'attività di malattia. Fanno eccezione gli anticorpi anti U1RNP che se presenti ad alto titolo sono marker specifici per la connetivite mista. Una volta presenti, gli ENA, pur fluttuando nel tempo, tendono a rimanere e non scompaiono nelle fasi di remissione della malattia. Il dosaggio degli ENA è utile quindi solo a fini diagnostici e non per il monitoraggio.
La utilità della ripetizione di un test anti ENA può essere considerata:

- per la modificazione del quadro clinico, poiché agli anticorpi già presenti si possono andare ad aggiungere altre positività
- per la persistente positività ad alto titolo degli ANA in assenza di ENA positivi. A questo proposito tuttavia dobbiamo ricordare che con un titolo ANA inferiore a 1:320 solo il 16% dei campioni presenta una positività per ENA.

■ Considerazioni su ds-DNA

Il titolo degli anticorpi anti ds-DNA si correla con l'attività di malattia, infatti questi anticorpi sono il marker di attività per il LES.
La frequenza consigliata dei controlli in soggetti affetti da LES dipende dall'attività di malattia e in genere varia tra 4-6 settimane nelle forme attive, a 6-12 mesi nelle forme non attive.
In soggetti con interessamento renale un aumento delle concentrazioni anticorpali può precedere anche di qualche mese un episodio di esascerbazione clinica e quindi in questi soggetti il controllo può essere fatto ogni 6 settimane indipendentemente dalla fase clinica.

L'autore ha conferito al suo intervento (come richiestogli) un taglio pratico e condensato su aspetti di primo impatto, utili al medico per l'inquadramento delle patologie autoimmuni nelle quali s'imbatta. L'autore, peraltro, è disponibile per chiarire eventuali richieste dei lettori, offrendo più particolareggiate risposte ai quesiti espressi.

Bibliografia

1. Gruppo di Studio in Autoimmunologia della Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMeL). Linee guida per l' impiego di test per autoanticorpi nucleo-citoplasmatici nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie autoimmuni sistemiche. Revisione 2002. http://www.simel.it -Documenti scaricabili -Linee guida –Linee guida per MAIS
2. Bizzaro N. Flow charts nella diagnosi delle malattie autoimmuni. Riv. Med.Lab – JLM, Vol 5 N°2 2004 110– 114
3. Bizzaro N. Il valore predittivo degli autoanticorpi: evidenze cliniche e sperimentali. RIMeL / IJLaM 2006; 2 130 - 140
4. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists.Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2000 Jan;124(1):71-81.
5. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti,E Villalta D, Bassetti D, Manoni F,PiazzaA, PradellaM, Rizzotti P. Guidelines for the Laboratory Use of Autoantibody Test in the Diagnosis and Monitoring of Autoimmune Rheumatic DiseasesAm J ClinPathol 2002;117:316-324
6. Keren D.F. Antinuclear antibody testing Clin Lab Med 22 (2002) 447–474.
7. Ghosh P, Dwivedi S, Naik S, Agarwal V, Verma A, Aggarwal A, Misra R: Antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence: Optimum screening dilution for diagnosis of systemic lupus erythematosus. Indian J Med Res 2007, 126:34-38
8. Tan EM; Feltkamp TE; Smolen JS; et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. Arthritis Rheum 1997, 40(9):1601-1611.
9. Bizzaro N, Pasini P. Correlazione tra titolo e pattern degli anticorpi anti-nucleo in immunofluorescenza indiretta e positività degli anticorpi anti-ENA. Med Lab1999; 7:419.
10. Bassetti D. Gli esami di autoimmunologia nella diagnosie nel monitoraggio della sclerosi sistemica - La risposta del LaboratorioRIMeL / IJLaM 2007; 3 (Suppl.) 86-88
11. Bizzaro N. L'appropriatezza nella richiesta dei test autoanticorpaliper la diagnosi delle malattie reumatiche autoimmuniRivMed Lab - JLM, Vol. 2, N. 2, 2001 11-16
12. Phan TG; Wong RC; Adelstein S. Autoantibodies to extractable nuclear antigens: making detection and interpretation more meaningful. ClinDiagn Lab Immunol 2002, 9(1):1-7.
13. Bizzaro N, Tozzoli R, Tonutti E, Piazza A, Manoni F, Ghirardello A, Bassetti D, Villalta D, Pradella M, Rizzotti P: Variability between methods to determine ANA, anti-dsDNA and anti-ENA auto antibodies
14. Bizzaro N. L'appropriatezza nella richiesta dei test autoanticorpali per la diagnosi delle malattie reumatiche autoimmuniRivMed Lab - JLM, Vol. 2, N. 2, 2001 11-16
15. Manoni F, Valverde S, Antico F, Giacomini A, Gessoni GL. Autoanticorpi anti-antigeni nucleariestraibili (ENA): metodi di studio. In: Tozzoli R, Bizzaro N. eds. La diagnostica di Laboratorio delle Malattie Autoimmuni Sistemiche. Padova: Piccin Nuova Libraria; 1998. p. 101-29.
16. Villalta D. Autoanticorpi anti-DNA e anti-istoni: metodi di studio. In: Tozzoli R, Bizzaro N. eds. La diagnostica di Laboratorio delle Malattie Autoimmuni Sistemiche. Padova: Piccin Nuova Libraria; 1998. p. 91-100.

Il complesso maggiore di istocompatibilità (MCH)

ROMOLO DONNINI

Genetista
SA Citogenetica - ASL8 Arezzo

Per corrispondenza:
r.donnini@usl8.toscana.it

Abstract

Molte proteine presenti sulle superfici cellulari sono codificate da geni facenti parte di un cluster di oltre 7 milioni di nucleotidi sul braccio corto del cromosoma 6, chiamato major histocompatibility complex (MHC).
I circa 70 geni dell'MHC rappresentano il 50% circa della influenza genetica sulle cellule del sistema immunitario.
Il riconoscimento degli antigeni da parte delle cellule immuni avviene solamente nell'ambito del complesso di molecole di istocompatibilità e tale interazione è l'evento che seleziona il riconoscimento del self, dall'attivazione della risposta immune ad antigeni estranei.
I molti differenti alleli situati in ciascun locus cromosomico producono un ampio numero di combinazioni tra loro.
Le molecole HLA sono responsabili per la compatibilità dei tessuti di individui geneticamente diversi e per il rigetto dei trapianti.
Più è stretto il "match" tra gli antigeni HLA del donatore e del ricevente nei trapianti d'organo, maggiore è la probabilità di sopravvivenza a lungo termine dell'allotrapianto.
Inoltre, il possesso di certi antigeni HLA è associato ad un rischio aumentato di sviluppare specifiche malattie.

■ Introduzione

Il sistema maggiore di istocompatibilità è costituito da una regione cromosomica di 7.6 Mb che comprende un ampio cluster di 224 geni altamente polimorfici, legati tra loro e localizzati nel braccio corto del cromosoma 6 nell'uomo (6p21.1-21.3), nel cromosoma 17 nel topo e nel cromosoma 20 nel ratto, fig.1 e 2.
Sulla base di differenze, strutturali e funzionali, questi geni MHC, nell'uomo, sono suddivisi in 3 classi, ciascuna delle quali è altamente complessa e polimorfica[1].

Due delle tre classi, classi I e II, corrispondono ai geni HLA perché codificanti i peptidi HLA. Tali molecole, denominate HLA (human leukocyte antigen) perché scoperte per la prima volta sulla superficie dei leucociti in virtù della loro importanza nel trapianto di tessuti tra individui non correlati, sono glicoproteine di membrana che svolgono un ruolo critico anche nella immunocompetenza e rappresentano gli antigeni di istocompatibilità; sono intrinsecamente implicate nella ricognizione antigenica, nell'interazione linfocitaria, nello sviluppo della self-tolleranza e giocano un ruolo importante nella suscettibilità ad un numero di malattie, soprattutto autoimmuni.

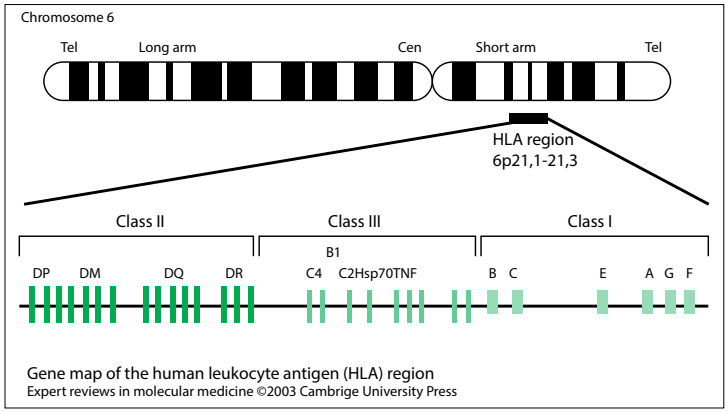


Figura 1: *MHC > 200 geni in 7.6-Mb, altamente polimorfici*

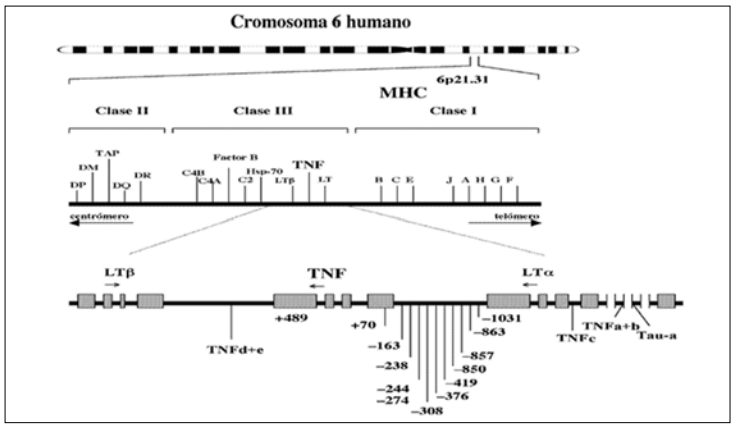


Figura 2: *MHC*

Le molecole MHC della classe I sono presenti sulla superficie di quasi tutte le cellule umane (cellule nucleate), quelle della classe II sono espresse soprattutto sulla superficie delle cellule APC del sistema immunitario (Antigen Presenting Cells): linfociti B, macrofagi, cellule dendritiche, linfociti T attivati, cellule endoteliali, ma, in certe condizioni, possono essere presenti anche su altri tipi cellulari.
La loro funzione principale è quella di facilitare la presentazione di frammenti molecolari unici (peptidi derivanti da antigeni proteici) sulla superficie di cellule mediante la formazione di un complesso strutturale che permette la ricognizione da parte degli effettori del sistema immune, quali i linfociti T.
Si realizzano così due distinti processi molecolari: il legame di peptidi e la successiva interazione con le cellule T, normalmente tramite il recettore TCR (T Cell Receptor), fig.3.
Il legame di peptidi da parte delle molecole MHC delle classi I e II è l'evento selettivo che permette alle cellule che le esprimono di selezionare le proprie proteine (nel caso di MHC-I), o proteine ingerite dall'ambiente extracellulare prossimale (nel caso di MHC-II).
Tale fenomeno va sotto il nome di restrizione MHC, cioè lo sviluppo della risposta immune avviene nel contesto di molecole codificate dall'MHC. Infatti i linfociti T helper CD4+ ed i linfociti T citotossici CD8+ non sono in grado di riconoscere e rispondere ad un antigene, se questo non è complessato con molecole HLA sulla superficie cellulare[2].

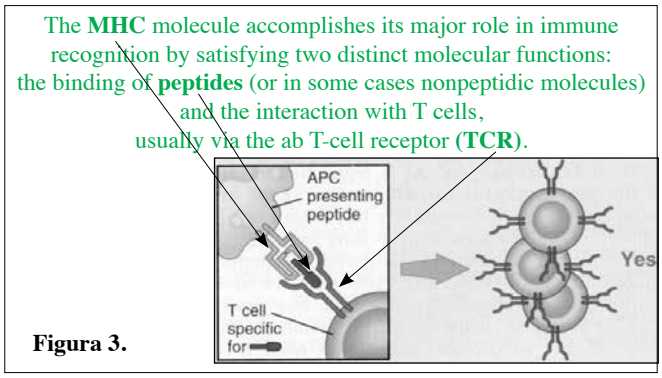


Figura 3.

■ Struttura delle molecole HLA

I geni principali e più conosciuti della classe I: HLA-A,HLA-B,HLA-C, codificano antigeni costituiti da due subunità polipeptidiche, una catena pesante variabile codificata all'interno dell'MHC ed un polipeptide non polimorfico, beta2microglobulina (catena leggera), codificato da un gene fuori dell'MHC, che mappa sul cromosoma 15(15q21-22), e necessario per la stabilizzazione della molecola HLA[3,4,5].
La catena pesante contiene 3 domini: alfa1, alfa2, alfa3; i domini alfa1 e 2 insieme costituiscono un dimero intracatena che forma la tasca o solco molecolare dove alloggia un frammento peptidico, fig. 4 e 5.
Il locus cromosomico della classe II è composto da tre subregioni principali, quali HLA-DP, HLA-DQ e HLA DR, che codificano antigeni formati da un eterodimero, com-

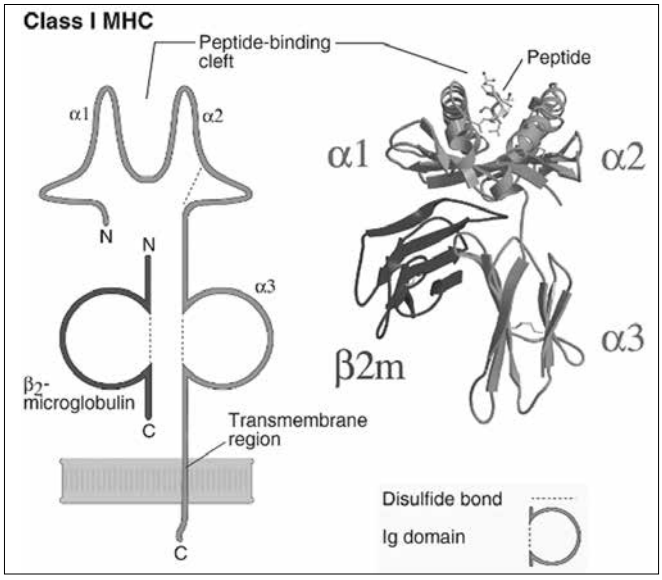
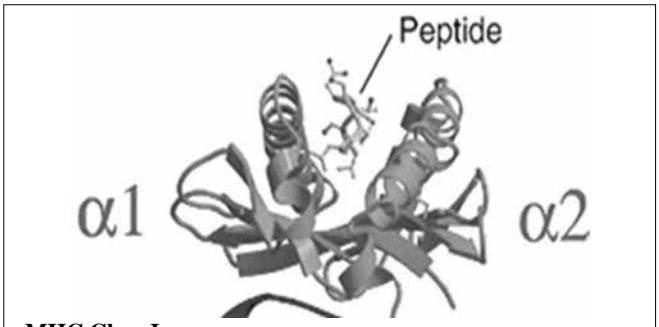


Figura 4.



MHC Class I
The alfa chains forms a platform of 8-stranded anti-parallel beta pleated sheet supporting two parallel strands of alfa-helix. The formed cleft can bind peptides of 8 -10 amino acids in a flexible extended conformation.
Figura 5.

posto da due subunità, alfa e beta, entrambe codificate da un differente gene dell'MHC. Così i geni DRA e DRB formano le molecole HLA-DR, DQA1 e DQB1 le molecole HLA-DQ; DPA1 e DPB1 le molecole HLA-DP.
I domini alfa 1 e beta 1 formano la tasca o solco molecolare in cui viene inserito il peptide per la presentazione al recettore della cellua T (TCR), fig. 6, 7, 8 e tabella 1.
Entrambi i loci MHC-I e II sono altamente polimorfici, esprimendo centinaia di differenti alleli; sono le classi più variabili conosciute nell'uomo e tale livello di polimorfismo si ritiene essere il risultato della selezione naturale per la variabilità allelica. Ci sono più di 280 alleli per HLA-A; più di 500 alleli per HLA-B; più di 130 alleli per HLA-C. Per quanto concerne la classe II, ci sono più di 400 alleli per DR e più di 75 alleli per DP; anche DQA1 e DQB1 sono polimorfici con 20 alleli e più di 50 alleli, rispettivamente[6].
Il polimorfismo è caratterizzato soprattutto da variazioni di un nucleotide nel DNA genomico, in modo particolare nella regione di presentazione dell'antigene, determinate da una forte selezione per il mantenimento della diversità nell'MHC in favore di aplotipi rari e di soggetti eterozigoti, con incremento del numero delle combina-

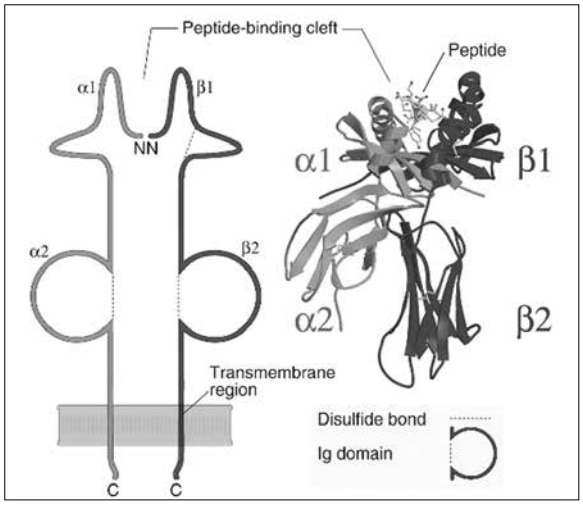


Figura 6. *MCH Class II*

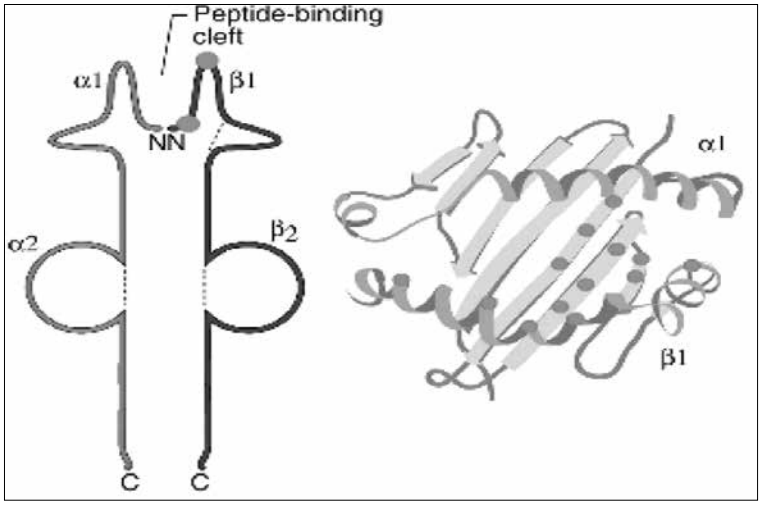


Figura 7. *MCH Class II*

MCH Class II

❏ Class II are composed of 2 non-covalent associated peptides, α chain and β chain.
❏ The peptide binding cleft can accommodate peptides up to 30 amino acids in length.

Figura 8. *MCH Class II*

zioni di molecole presentanti l'antigene; una forma di vantaggio selettivo dell'eterozigote.
Questo aumenta la capacità di individui e di popolazioni di rispondere ad una ampia varietà di patogeni. Infatti, molti di questi polimorfismi genici determinano la sintesi di varianti strutturali delle proteine di superficie cellulare (antigeni HLA), coinvolte nella difesa immune.
Ciascun allele MHC codifica una molecola con proprietà di legame lievemente differente l'una dall'altra. Alcune varianti legano un peptide da un dato patogeno più efficacemente di altre; conseguentemente, un individuo che esprime una maggiore varietà di molecole MHC ha una migliore possibilità di contrastare l'attacco di microrganismi patogeni.
Se da un lato questo straordinario polimorfismo è un importante fattore di protezione per l'individuo e per la popolazione contro le infezioni, dall'altro costituisce una complicazione nei trapianti d'organo.
Gli alleli HLA sono fortemente "linked", tanto da essere trasmessi alla prole in blocco come aplotipo con una molto bassa percentuale di ricombinazione meiotica, (per aplotipo si intende un insieme di alleli a due o più loci strettamente associati ed ereditati come un'unica entità).
Tali geni sono codominanti; ciascun genitore ha 2 aplotipi, entrambi espressi, e trasmette a ciascun figlio o l'uno o l'altro. Come risultato, genitore e figlio hanno in comune solo 1 aplotipo e due fratelli hanno il 25% di probabilità di ereditare aplotipi HLA identici.
I geni della classe III non sono geni HLA, tuttavia comprendono geni per proteine sieriche polimorfiche e recettori di membrana strettamente coinvolti nella funzione immune, come il fattore Bf properdinico e le proteine C2 e C4 del complemento.

Features of Class I and Class II MHC Molecules

Feature	Class I MHC	Class II MHC
Polypeptide chains	α (44-47 kD) β_2-Microglobulin (12 kD)	α (32-34 kD) β (29-32 kD)
Locations of polymorphic residues	α1 and α2 domains	α1 and β1 domains
Binding site for T cell coreceptor	α3 region binds CD8	β2 region binds CD4
Size of peptide-binding cleft	Accommodates peptides of 8-11 residues	Accommodates peptides of 10-30 residues or more
Nomenclature		
Human	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Mouse	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

Tabella 1.

■ Meccanismo molecolare della funzione delle molecole HLA-I ed HLA-II.

Le proteine trovate nel citosol, derivanti da virus e parassiti che albergano nella cellula infettata, da molecole self, o normalmente espresse o sregolate dal processo di cancerogenesi, vengono "etichettate" mediante un piccolo peptide, l'ubiquitina, e trasferite nel complesso multiproteolitico, il proteasoma, dove poi sono degradate in peptidi che vengono trasferiti nel reticolo endoplasmico con l'aiuto del trasportatore intrinseco di membrana, (Trasportatore Associato alla Processazione dell'Antigene, TAP) dove sono associati alla molecola MHC-classe I di nuova sintesi. Tale complesso viene poi espresso sulla superficie della cellula ed interagisce specificamente con un appropriato recettore della cellula T; questo evento costituisce la prima tappa dell'attivazione del programma cellulare dei linfociti T citotossici CD8+, che può portare alla citolisi della cellula stessa come bersaglio e/o alla secrezione di linfochine da parte della cellula T. In tal modo vengono eliminate cellule infettate da virus, sono rigettati gli allotrapianti e si combattono le cellule tumorali. Il corecettore CD8 si lega al dominio non polimorfico alfa3 di MHC-I, pertanto le molecole di

classe I possono attivare solamente i linfociti CD8+[7,8].
Le molecole MHC classe II legano peptidi derivanti dalla degradazione di proteine ingerite dalla cellula APC e tali complessi sono esposti sulla superficie cellulare per la ricognizione di specifici linfociti T. La via di presentazione MHC-II/antigene è basata sull'assemblaggio dell'eterodimero MHC-II alfa- beta; la proteina invariante (Ii, catena invariante) serve come chaperone per dirigere il dimero alfa-beta nell'ambiente acido dell'endosoma, luogo di processazione delle proteine[9].
Quando Ii incontra peptidi antigenici protegge il sito di legame antigenico della molecola MHC-II, perché sia preferenzialmente occupato con antigeni peptidici derivanti dalle vescicole endosomiali-lisosomiali.
Il legame della molecola MHC-II con il peptide è un processo che dipende dalla liberazione del peptide CLIP, derivante da Ii, e determina l'espressione superficiale del complesso MHC-II/peptide per l'attivazione del programma cellulare dei linfociti T helper CD4+.
Queste cellule vengono stimolate per la sintesi di citochine, proteine di segnale che mediano la connessione intercellulare. In particolare, viene attivata una sottoclasse di linfociti B per la produzione di una notevole quantità di anticorpi per attaccare ed eliminare microrganismi extracellulari. Il corecettore CD4 interagisce con il dominio non polimorfico beta 2 di MHC-II, pertanto le molecole di classe II possono attivare solo i linfociti CD4+.
La via di presentazione MHC-I/antigene si può considerare come una via "inside-out" in cui frammenti proteici di molecole sintetizzate dalla cellula sono associati alla molecola MHC-I durante la sua biosintesi.
Diversamente, la via della presentazione MHC-II/antigene si può immaginare come una via "outside-in" in cui proteine ingerite sono degradate da enzimi nell'ambiente acido endosoma-lisosoma e poi sono associate alla molecola MHC-II in tale compartimento degradativo.
In altri termini, le proteine intracellulari sono processate mediante la via del proteasoma ed MHC-classe I, quelle extracellulari attraverso la via endosoma-lisosoma ed MHC-classe II[10].

■ Nomenclatura

L'WHO assegna un'unica designazione che comprende il locus, la specificità sierologica, il sottotipo dalla sequenza del DNA[11].
Pertanto, viene definito un sistema integrato dalla specificità sierologica e dall'analisi della sequenza del DNA.
Es. HLA classe I: HLA-A*0201: sottotipo 1 dell'allele definito sierologicamente HLA-A2
HLA classe II : DRB1*0401: sottotipo 1 definito sierologicamente DR4, codificato dal locus DRB1
Per i sottotipi che differiscono solo per nucleotidi e non per aminoacidi viene aggiunto un extranunero:
es. HLA-B*07021; HLA-B*07022: 2 varianti del sottotipo HLA-B*0702 di HLA-B7.
Va inoltre sottolineato che, in aggiunta al polimorfismo allelico, i prodotti di differenti alleli DQA1 possono appaiarsi con i prodotti di differenti alleli DQB1, sia in cis che in trans, creando una notevole complessità combinatoria, così espandendo il numero di molecole della classe II espresse[12].

■ Associazione MHC-malattia

Il fatto che un particolare allele ad un locus sia presente con frequenza maggiore negli individui affetti, confrontato con i controlli è conosciuto come associazione allele-malattia[13].
Un numero di malattie mostra significative associazioni con specifici alleli MHC: quegli individui che posseggono l'allele sono più soggetti a sviluppare la malattia di quelli che non l'hanno, tabella 2.
L'associazione più conosciuta e la più documentata è quella tra HLA-B27 la spondilite anchilosante e la sindrome di Reiter[14].
Un'associazione molto forte è quella tra la narcolessia e diversi alleli HLA-DR e-DQ.
La maggior parte delle associazioni coinvolge geni MHC della classe II e la maggior parte della patologia è di tipo autoimmune[15].
È un modello etiologico simile a quello delle malattie multifattoriali e complesse, in cui interagiscono fattori ambientali e genetici.

Fattori genetici:

a) il polimorfismo nei geni della risposta immune può determinare l'interazione di particolari alleli MHC con il processo di selezione negativa nella maturazione dei linfociti T o con l'attività di regolazione dei linfociti.
b) il gene malattia è localizzato all'interno del locus MHC (non è un gene MHC), e ad esso associato in linkage disequilibrium (deviazione significativa dall'equilibrio di Hardy-Weinberg per alleli a loci linked, in presenza di una % molto bassa di ricombinazione meiotica).

Es. associazione HLA-A3 ed emocromatosi, HLA-Bw47 ed iperplasia surrenalica congenita (deficit di 21-idrossilasi).

Fattori ambientali:

a) infezioni con: stimolazione policlonale dei linfociti

HLA Alleles with Striking Disease Associations
Frequency (%)

Disease	HLA Allele	Patiens	controls	Odds Ratio
Ankylosing spondylitis	B 27	>95	9	>150
Reiter s.	B27	>80	9	> 40
Psoriasis vulgaris	Cw6	87	33	7
Narcolepsy	DQ6	>95	33	> 38
Celiac disease	DQ2	99	28	>250
Multiple sclerosis	DR2,DQ6	86	33	12
Rheumatoid arthritis	DR4	81	33	9
Subacute thyroiditis	B 35	70	14	14
Acute anterior uveitis	B27	68	9	>20
Grave disease	DR3	65	27	4
Insulin-dep. Diabetes	DQ8	81	23	14
Malaria	B53			0.59

Tabella 2.

T o cross-reazione tra antigene self ed antigene non self (mimetismo molecolare);

b) alterazioni anatomiche tissutali, es.infiammazione, con modifiche strutturali di antigeni self o esposizione di antigeni self "nascosti".

c) influenze ormonali: ruolo ancora da definire, ipotizzato dalla maggiore incidenza di tali patologie nel sesso femminile.

Il Rischio Relativo (RR) per un paziente portatore di un fattore di rischio (es antigene HLA fortemente associato ad una patologia) può essere definito approssimativamente come la probabilità (odds ratio) di sviluppare la malattia, comparata con quella di un individuo che non possiede tale fattore di rischio, tabella 3.
Così, un Rischio Relativo di 4 per DR2 e la sclerosi multipla significa che le persone con DR2 hanno un rischio 4 volte superiore di contrarre la malattia vs. quelle senza tale antigene DR2.
Un Rischio Relativo inferiore ad 1 indica che il fattore ha un ruolo protettivo contro la patologia.

ODDS RATIO

$$OR = \frac{ad}{bc}$$

- a= N° Pazienti con l'allele
- b= N° Controlli con l'allele
- c= N° Pazienti senza l'allele
- d= N° Controlli senza l'allele

es. 120 pz.; 120 controlli (studio caso-controllo)
allele-marker in 23 pz. e in 4 controlli
23x116/4x97=ca.7: probabilità 7 volte > di malattia.

Tabella 3.

Alcuni esempi di associazione MHC-malattia

- ***Spondilite anchilosante***

Prevalenza dell'allele B27 (15 alleli al locus B: HLA-B*2701-2715):
90% nella forma idiopatica e 100% quando è presente irite o insufficienza aortica.
Il rischio in soggetti non selezionati è tra il 2 ed il 13% che sale al 20% se è presente un consanguineo di 1° B27+ affetto.
C'è una buona concordanza nei gemelli monozigoti (ca:75%) che rende conto del contributo genetico MHC della suscettibilità alla malattia.

- ***Artrite reumatoide***

Esiste una documentata associazione tra gli alleli DRB1*0401,DRB1*0404, (presentano differenze amino-acidiche nella zona mediana dell'alfa elica della tasca di legame) con un rischio aumentato di malattia quando entrambi sono presenti nel paziente.

- ***Psoriasi***

Si ha la massima associazione con l'allele Cw6 con un rischio maggiore di 20.
Tale associazione nell'artrite psoriasica è meno marcata; è probabile un legame extra MHC.

- ***Diabete mellito tipo 1°***

La massima associazione si ha con l'allele DRB1*0302 dell'aplotipo DR4.

- ***Celiachia***

L'associazione con DQ2: DQA1*0501-DQB1*0201 è circa il 90%; quella con DQ8: DQA1*0301-DQB1*0302 è circa l'8%.
Si ritiene che la transglutaminasi tessutale, un enzima presente negli enterociti dei pazienti celiaci a livelli aumentati, sostituendo la glutamina con l'acido glutamico nella molecola della gliadina, determini la formazione di peptidi che, in virtù della modificazione aminoacidica, acquistano una maggiore affinità per la molecola DQ2, con presentazione ed attivazione dei linfociti T.

■ Conclusioni

Allo stato attuale delle conoscenze, si ritiene che queste proteine polimorfiche HLA svolgano un ruolo molto importante anche nella patogenesi di molti processi morbosi, prevalentemente di tipo autoimmune, determinato dalle differenti capacità di interagire sia con l'antigene peptidico (intra- o extracellulare) che con il recettore della cellula T, per dare inizio alla risposta immune.
Pertanto, se gli eventi iniziali della malattia sono scatenati da specifici complessi HLA-peptide, in futuro sarà possibile l'intervento terapeutico con la creazione di composti che possano inteferire con la formazione o la funzione delle specifiche e complesse interazioni HLA-peptide-TCR.

Bibliografia

1. Horton R et al : Gene Map of the extended human MHC.[Review]. Nature 2004;5:889-99
2. Thorsby E.: A Short History of HLA.Tissue Antigens 2009,74, 101-116.
3. Braud VM et al: Functions of nonclassical MHC and non-MHC-encoded classI molecules. Curr Opin Immunol 11:100,1999
4. Klein J, Sato A.: The HLA system (first of two parts) N Engl J Med 2000;343:702-9
5. Klein J, Sat A.: The HLA system (second of two parts) N Engl J Med 2000;343:782-6
6. Holcomb C et al: A Multi-Site Study using High-Resolution HLA Genotyping by Next Generation Sequencing. Tissue Antigens 2011,77,206-217.
7. Pamer E, Cresswell P: Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing. Annu Rev Immunol 16:323,1998
8. Paper DR, Cresswell P: Regulation of MHC class I assembly and peptide binding. Annu Rev Cell Biol 2008;24:343-68 [Review]
9. Busch R et al: Achieving stability through editing and chaperoning: regulation of MHC class II peptide binding and expression. Immunol Rev 2005 Oct;207:242-60.
10. Afzali B,Lombardi G, Lechler RI: Pathways of major histocompatibility complex allorecognition. Curr Opin Organ Transplant 2008 Aug ;13(4):438-44
11. Albert ED et al :Nomenclature for factors of the HLA system Tissue Antigens 2002 Nov;60 (5):407-64
12. Robinson J et al: The IMGT/HLA Database. Nucleic Acids Res. 2011,39 D1171-D1176.
13. Shiina T et al: The HLA Genomic Loci Map: Expression, Interaction, Diversity and Disease. J.Hum.Genet. 2009,54,15-39.
14. Taurog JD et al :Inflammatory disease in HLA-B27 transgenics rats. Immunol Rev 169:209,1999
15. Caillat-Zucman S: Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. Tissue Antigens 2009 Jan;73(1):1-8

La teleradiologia negli Ospedali periferici, l'esperienza degli Ospedali di Sansepolcro e La Fratta

GABRIELE LA PLACA*,
GIORGIO SGREVI*,
CESARIO CICCOTOSTO^
CLAUDIO GIALLI^

* U.O.S. Medicina e Chirurgia d'Accettazione ed Urgenza Ospedale di Sansepolcro
** U.O.S. Medicina e Chirurgia d'Accettazione ed Urgenza Ospedale La Fratta
° U.O.C. Radiologia Ospedale San Donato Arezzo

Per corrispondenza:
gabriele.laplaca@usl8.toscana.it

Abstract
Lo sviluppo di tecnologie hardware e software sempre più sofisticate e potenti ha consentito la creazione di soluzioni telematiche che hanno trovato nella teleradiologia una delle applicazioni possibili in ambito sanitario.
Nell'ottica della riorganizzazione dei servizi di Radiologia degli Ospedali di San Sepolcro e La Fratta AUSL8 Arezzo è stata istituita, a partire dal mese di febbraio 2012, tale modalità operativa nelle ore notturne e nei giorni festivi.
I dati confortano per un efficace utilizzo di tale modalità per quanto concerne le indagini radiologiche richieste dai Pronto Soccorso degli Ospedali sopra citati

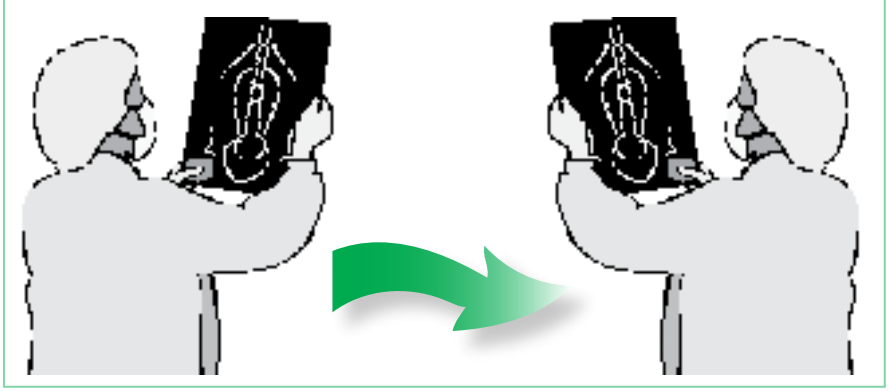
Premessa

In periodo di evoluzione tecnologica in Sanità, l'attività in ambito radiologico ha presentato negli ultimi anni una notevole crescita con aumento della complessità operativa e conseguente necessità di adottare strumenti informatici per facilitare la gestione delle attività di tale area[5].
I settori di attività informatica, tra loro disgiunti ma fortemente integrati, che possono essere evidenziati, sono un sistema RIS (Radiological Information System), che ha il compito di assicurare la gestione complessiva del flusso di lavoro e dei dati generali e un sistema PACS (Picture Archiving and Communication System), che ha il compito di provvedere alla generazione, visualizzazione e distribuzione delle immagini sia ai fini della refertazione che dell'archiviazione[2,4].
Questo ha consentito di sviluppare la teleradiologia, termine con cui si intende la trasmissione a distanza di immagini radiologiche per scopo diagnostico o di consulto tra due o più medici, esaminate e discusse in contemporanea (videoconferencing).
La telegestione è invece la gestione a distanza della prestazione radiologica eseguita da TSRM (Tecnico Sanitario di Radiologia Medica) in U.O. di Radiologia sprovvista di medico radiologo (presente in guardia attiva in presidio remoto) che si conclude con una telediagnosi, termine con cui si specifica la diagnosi radiologica effettuata su immagini provenienti da distanza con la tecnologia che supporta la teleradiologia e formalizzata da referto con firma digitale validata dal radiologo responsabile della telegestione[1].

È opinione comune che i sistemi RIS-PACS inducano risparmi significativi, per esempio eliminando la necessità di stampare pellicole radiografiche ed altri supporti analogici ma un modello organizzativo che ne omologasse l'utilizzo per l'esecuzione di indagini radiologiche in urgenza ha suscitato domande relative alla sua sicurezza e rapidità[3].

Dal mese di febbraio 2012, nelle ore notturne e nei giorni festivi, la teleradiologia è stata attivata negli Ospedali di San Sepolcro e La Fratta.

Acquisizione e trasmissione di dati e immagini con la migliore qualità possibile



■ Protocollo operativo

La procedura è stata implementata allo scopo di regolamentare la telegestione e la telediagnosi di esami indifferibili eseguiti in regime di urgenza sia per i pazienti afferenti al Pronto Soccorso, sia per quelli in regime di ricovero ed è stata applicata a tutti gli esami di radiologia convenzionale (Rx torace, Rx diretta addome, Rx segmenti scheletrici) e alle indagini TAC dell'encefalo senza mezzo di contrasto.

Sono stati esclusi dalla procedura:

1) i pazienti con politrauma, per i quali è in vigore un protocollo aziendale di centralizzazione presso il DEA di Arezzo.

2) i pazienti con sospetto ictus con sintomatologia insorta entro le 4 ore e trenta suscettibili di terapia fibrinolitica sistemica (percorso stroke).

3) i pazienti con indicazione a esame tac con iniezione di mezzo di contrasto.

Le figure professionali coinvolte sono:

- Il medico richiedente l'indagine Rx in servizio presso la struttura Ospedaliera periferica (medico di reparto e medico del pronto soccorso)
- Il TSRM di zona in regime di reperibilità
- Il medico radiologo in guardia attiva presso il DEA di Arezzo.

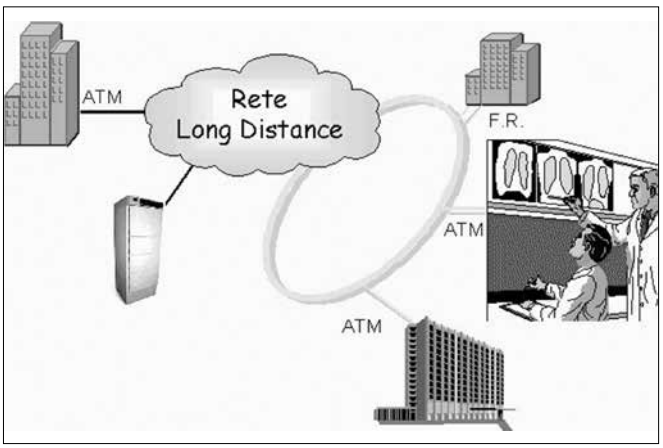
Elementi preliminari all'esecuzione dell'esame sono il colloquio telefonico diretto tra il medico richiedente e il medico radiologo per condivisione sull'opportunità e sulla tipologia dell'esame, secondo i principi di giustificazione e ottimizzazione, l'acquisizione di consenso\dissenso informato all'esecuzione dell'esame da parte del paziente o di figura giuridicamente abilitata a fornire tale risposta, l'attivazione della reperibilità del TSRM.

■ Risultati

Dal 1 febbraio 2012 al 31 dicembre 2012 negli Ospedali di Sansepolcro e La Fratta sono stati eseguiti in totale nelle ore che vanno dalle 20 alle 08 1272 esami Rx di cui 1244 richiesti da Pronto Soccorso e 28 dai reparti e nello stesso periodo sono state effettuate 244 esami TAC cranio di cui 235 da Pronto Soccorso e 9 da reparto. Il dato riguardante gli esami effettuati dalle ore 08 alle ore 20 nei giorni festivi è risultato essere di 1270 esami Rx di cui 1237 da Pronto Soccorso e 33 da reparto, le TAC sono state in totale 162 di cui 152 da Pronto Soccorso e 10 da reparto.
Il monitoraggio del tempo di refertazione, dal momento dell'esecuzione dell'esame Rx alla produzione del referto di telediagnosi, è risultato essere in media di 30 minuti.

■ Conclusioni

La teleradiologia si è dimostrata procedura efficace nella esecuzione di indagini diagnostiche in urgenza eseguite nei presidi Ospedalieri periferici senza modificare le potenzialità diagnostiche dei due Pronto Soccorso che ne hanno usufruito. Non ha modificato l'atteggiamento clinico e non ha prodotto incremento dei tempi di permanenza dei pazienti nelle aree destinate alla diagnosi urgente
Sono da annoverare tra gli effetti positivi, l'archiviazione digitale delle immagini con riduzione dei costi di produzione del referto radiologico e il colloquio diretto tra il clinico e il medico radiologo che consente una più precisa valutazione sulle indicazioni e sulla modalità di esecuzione dell'esame Rx.



Inoltre l'inserimento degli Ospedali periferici in un sistema a rete ha consentito l'avvio dei pazienti al percorso clinico più adeguato senza provocare ritardi diagnostici o terapeutici con chiara distribuzione delle competenze e del ruolo dei vari Ospedali della nostra USL.
La procedura è stata correttamente utilizzata dai medici dei presidi periferici e non ha modificato le potenzialità cliniche e diagnostiche a loro disposizione incrementando la condivisione dei percorsi tra le varie figure coinvolte.

Si può pertanto concludere che la telediagnosi è, nella nostra esperienza, metodica adeguata al regime di emergenza urgenza.
Muovere le informazioni è certamente più semplice, veloce e sicuro che muovere il paziente.

Bibliografia

1. Gruppo di Studio per l'Assicurazione di Qualità in Radiologia Diagnostica ed Interventistica . Linee guida per l'assicurazione di qualità in teleradiologia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010 (Rapporti ISTISAN 10\44)
2. Caramella D. et al: Teleradiology in Europe. Eur J Radiol 33(1): 2-7, 2000
3. Dalla Palma F. : La Teleradiologia Atti 39° Congresso Nazionale SIRM, Milano 2000
4. Hollingworth W. et alTecnology assessment in radiology:putting the evidence in evidence-based radiology. Radiology 244:31-38, 2007
5. Mackenzie R. et al Measuring the effects of imaging: an evaluative framework. Clin Radiol 50:513-51 1995

Dall'Amiata a Minamata, e ritorno. La Convenzione internazionale di Minamata sul mercurio: uno strumento glocale.

FABRIZIO BIANCHI*
LILIANA CORI**

* Ricercatrice
Istituto Fisiologia Clinica CNR
** Dirigente di Ricerca
Istituto Fisiologia Clinica CNR

Per corrispondenza:
liliana.cori@ifc.cnr.it

Pubblicata da www.scienzainrete.it
Novembre 2013

Il 15 di novembre abbiamo visitato due delle vecchie miniere di mercurio dell'Amiata con la collega argentina Lilian Corra, pediatra ed esperta di rischi chimici, che ha partecipato alla lunga fase preparatoria del Trattato internazionale per la messa al bando del mercurio, in qualità di segretario generale della International Society Doctors for Environment, nota in Italia come Società dei Medici per l'Ambiente, ISDE.

Per noi che da anni svolgiamo studi epidemiologici e di biomonitoraggio umano in aree inquinate, tra le quali anche l'Amiata, è stata un'occasione speciale, resa possibile dal Dr Riccardo Frazzetta, igienista della Asl Senese e dalla disponibilità del Dr Daniele Visconti, Direttore del Parco Nazionale Museo delle Miniere dell'Amiata, del Dr Daniele Rappuoli, geologo responsabile dell'Unità di bonifica del sito minerario di Abbadia San Salvatore e dell'Architetto Sauro Mambrini, progettista delle attività di bonifica di Abbadia San Salvatore.

Le Miniere dell'Amiata hanno prodotto mercurio da rocce cinabrifere per oltre cento anni, dalla seconda metà dell'800 al 1979, arrivando a produrre oltre il 30% del mercurio a livello mondiale nella prima metà del '900. L'affascinante storia può essere letta sul bel sito web del Parco Minerario[1].

La visita al museo delle miniere di Abbadia San Salvatore è un'esperienza da consigliare a tutti, di grande utilità per capire il rapporto tra uomo, ambiente, lavoro e salute, un multinomio di grande attualità anche oggi, basti pensare alla vicenda di Taranto[2].
Ovviamente le condizioni di lavoro erano diverse, caratterizzate da fatica e sacrifici immensi, da conoscenze scientifiche ancora immature, da mezzi di protezione per la salute insufficienti, non c'erano grandi mezzi di comunicazione globale, ma tutto deve essere inserito nel contesto di allora. Un contesto fatto di condizioni di vita ugualmente dure anche fuori dalla miniera, e da una economia della montagna che si trasformò velocemente in economia industriale, producendo ricchezza e crescita della consapevolezza operaia e sociale, pagate al prezzo di inquinamento ambientale, esposizioni pericolose e malattie.

Il Sig. Roberto, 82 anni di cui 32 passati in miniera, oggi è una delle guide volontarie del museo delle miniere, racconta fiero le lotte e le battaglie vinte, specie quelle per proteggere la salute, dai turni più brevi ai dispositivi più avanzati, come i martelli pneumatici e le macchine di escavazione tutte ad aria compressa, che quindi evitavano un sovrappiù di esposizione a fumi di olii combustibili, tristemente noti in tante altre miniere. Racconta sofferente e riottoso anche delle battaglie perse, dei lavoratori licenziati o arrestati.

Di quella stagione finita oltre 30 anni fa, rimangono ancora diversi attori principali (molti minatori erano giovani), le storie e i luoghi, alcuni bonificati alcuni ancora in attesa di risanamento. La miniera del Siele, tra Piancastagnaio, Santa Fiora e Castell'Azzara, venne bo-

nificata 15 anni fa, ed oggi sono visitabili gli impianti di arrostimento del cinabro e di distillazione del mercurio, un tratto di miniera, la discarica degli scarti di lavorazione detti rosticci, gli edifici di servizio, la piccola scuola, la grande e bella villa del direttore, e le poche abitazioni, poiché la maggior parte dei mille minatori arrivavano a piedi dai paesi più vicini, percorrendo oltre 10 km di sentieri nel bosco ogni mattina prima di immergersi nei pozzi.

Gli impianti industriali per la trasformazione del cinabro in mercurio di Abbadia San Salvatore sono invece ancora in gran parte da bonificare, sotto i forni si trovano ancora gocce di mercurio che quando la temperatura cresce si vaporizza nell'aria, e quando passano le acque piovane viene veicolato e scende a valle.
Importanti lavori di regimazione delle acque sono oggi quasi terminati e i piazzali dove si trovavano i vecchi forni Spirek sono stati messi in sicurezza, spendendo circa 5 milioni di euro. Altri 13 milioni di euro sono invece disponibili da molti anni, ma non possono essere spesi a causa del patto di stabilità che vincola il Comune di Abbadia. Storie di ordinaria follia: anche i finanziamenti per le bonifiche sono bloccati dal patto di stabilità, che in questo modo perpetua l'instabilità di ambiente e salute. I fatti di questi giorni in Sardegna sono un macabro avviso, e fa rabbrividire l'idea che si possa chiedere e concedere deroghe al patto di stabilità solo in situazioni dove è già avvenuto il dramma, mentre occorre intervenire per prevenzione primaria.

Tornando al nostro sopralluogo, durante la visita del museo ci siamo imbattuti in contenitori di mercurio che avevano sopra scritto il luogo di destinazione: Chisso, Minamata, Giappone.

La Convenzione di Minamata sul mercurio è un trattato globale per proteggere la salute umana e l'ambiente dagli effetti avversi del mercurio. È stata concordata alla 5° sessione del Comitato di Negoziazione intergovernativa a Ginevra, sabato 19 Gennaio 2013. Poi, tra il 10 e l'11 Ottobre, si è svolta la Conferenza dei Plenipotenziari a Kumamoto, Giappone, aperta da una cerimonia tenuta a Minamata il 9 Ottobre[3].
Gli obiettivi principali della Convenzione sono il bando delle nuove miniere di mercurio, la chiusura delle vecchie, il controllo delle emissioni in aria e la regolazione internazionale dei settori artigianali e delle piccole miniere di oro (la lega tra mercurio e metalli preziosi è definita amalgama). Inoltre si punta l'attenzione sul ciclo di vita del mercurio presente in natura, utilizzato per molti usi quotidiani e poi rilasciato in atmosfera, suolo, e acque.

Al meeting in Giappone erano presenti 139 nazioni, di cui 121 con credenziali, alcune delle quali non lo hanno siglato per motivazioni diverse. Sull'apposito sito dell'UNEP (l'organismo per la protezione ambientale dell'ONU) è possibile controllare secondo per secondo la situazione degli Stati firmatari, che all'inizio di dicembre arrivavano a 94.
I timori di conseguenze negative per l'industria del carbone hanno sicuramente giocato un ruolo rilevante nella decisione di non firmare da parte della Polonia, d'altra parte la Cina, responsabile del 30% delle emissioni mondiali di mercurio con circa 2.000 tonnellate/anno, ha invece firmato, probabilmente valutando positivamente il tempo a disposizione e gli aiuti esterni previsti per i soggetti aderenti.

La messa a punto del trattato internazionale è indubbiamente un importante traguardo, anche se i tempi previsti per le diverse azioni non sono brevi. L'estrazione primaria sarà vietata dopo 15 anni dall'entrata in vigore della convenzione, che si prevede possa avvenire nell'arco di un paio di anni. Più breve il tempo per arrivare allo stop della fabbricazione e commercializzazione di prodotti a base di mercurio, come lampade fluorescenti, termometri e amalgama dentale, fissato al 2020. Dal 2018 sarà proibita la produzione di acetaldeide con mercurio, dal 2025 la produzione di cloro-alcali o cloro-soda. Un elemento quest'ultimo di grande rilevanza per le implicazioni sulle bonifiche dei numerosi impianti cloro-soda con celle di mercurio presenti anche nel nostro Paese: da Gela e Priolo a Marghera, da Pieve Vergonte a Rosignano Solvay, da Bussi alla Caffaro di Torviscosa.

Oltre ai tempi non brevi sono poi da considerare alcuni elementi critici relativi al controllo del mercurio derivante dalle produzioni secondarie, come ad esempio quello estratto con altri metalli, per il quale c'è il pericolo che venga trattato come rifiuto e reimmesso nell'ambiente, e le difficoltà di controllare quello impiegato nell'estrazione d'oro nelle piccole miniere.
C'è poi il problema dell'impiego di nuove tecnologie, che protrarrà nel tempo i rischi e sposterà i benefici, com'è il caso dei sistemi di abbattimento nelle centrali elettriche a carbone previsti per i soli nuovi impianti.

L'Italia partecipa alla Convenzione con il Centro Nazionale di Riferimento sul Mercurio, CNRM, costituito dall'Istituto inquinamento atmosferico del Consiglio nazionale delle ricerche, IIA-CNR e Ministero per l'ambiente e la tutela del territorio e del mare, a livello nazionale per affrontare il problema dell'inquinamento da mercurio, con funzioni a sostegno delle organizzazioni nazionali e internazionali nell'attuazione della Convenzione di Minamata[4].

Alla cerimonia di apertura tenuta a Minamata, il Governo del Giappone ha voluto ricordare nel messaggio di benvenuto la storia e gli eventi principali che hanno portato al riconoscimento dei danni causati dall'inquinamento da mercurio. Una donna affetta dalla malattia di Minamata ha presentato la storia degli effetti che per lungo tempo hanno coinvolto migliaia di persone residenti nella baia. Una storia tragica e emblematica di quali possono essere le conseguenze del mancato riconoscimento in tempi brevi degli effetti di esposizioni dannose.

Nonostante i danni alla salute dell'esposizione a metilmercurio (MeHg) fossero noti dalla fine dell'800, ci volle la tragedia della baia di Minamata per prendere coscienza della pericolosità del mercurio, e purtroppo con molti anni di ritardo.

A partire dal 1908, la Chisso Corporation che produceva nello stabilimento di Minamata prima fertilizzanti e poi dagli anni '30 acetilene, acetaldeide, cloruro di vinile e cloroalcali, aveva scaricato nel mare di Shiranui acque reflue contaminate da metilmercurio. L'attività andò avanti in assenza di misurazioni ambientali e indisturbata fino agli anni '50, e non subì modifiche neanche quando fu rilevato l'inquinamento, poiché né lo Stato né la Chisso presero alcun provvedimento per evitare il disastro. Nel 1953 ci fu la prima epidemia provocata dal consumo di pesce contaminato da metilmercurio, ma solo nel 1956 fu definita la malattia: un quadro comprendente atassia, diasartria, riduzione dei campi visivi e dell'udito, disturbi sensoriali e motori, disordini neurologici, di minore o maggiore gravità secondo l'entità dell'esposizione, fino a danni letali. Inoltre l'esposizione produceva malformazioni congenite nella prole delle donne esposte, che hanno protratto gli effetti fino ai nostri giorni.

Nonostante la definizione del quadro clinico della malattia di Minamata attraverso l'osservazione epidemiologica sul campo, ci vollero ancora diversi anni per accertare il nesso di causalità. Cruciale fu la visita nel marzo del 1958 del neurologo britannico Douglas McAlpine, che chiarì come i sintomi di Minamata replicassero quelli già descritti per esposizioni a mercurio organico. E poi ci volle ancora un decennio per la sua accettazione, nel frattempo lo stabilimento della Chisso continuava a scaricare mercurio, e andò avanti fino al 1968. Quindi fino al 1968 i residenti dell'area bagnata dal mare di Shiranui continuarono ad essere esposti a dosi non accettabili di MeHg nei prodotti ittici, e parestesia degli arti e delle labbra sono continuati anche dopo 30 anni dalla fine dell'esposizione.

Le cifre di alcune migliaia di soggetti malati e risarciti sono largamente sottostimate rispetto alla lunga coda degli effetti. E non si considerano quelli non studiati, in primo luogo i danni epigenetici (modificazioni dell'espressione e del funzionamento dei geni) che hanno sicuramente interessato le generazioni esposte e riguarderanno quelle a divenire. Ed anche le valutazioni più ampie e recenti, secondo cui le persone colpite in varia misura dalla malattia sarebbero almeno 12.000, sono ritenute sottostimate dalle associazioni locali (Yorifuji et al., 2010). Al 2009 le persone che avevano presentato domanda per le cure sanitarie gratuite offerte dallo Stato ammontavano a più di 30.000, a fronte di poco più di 2000 riconosciute, in gran parte decedute.

E Minamata non è rimasta isolata. Nel 1965 fu confermata un'epidemia nella prefettura di Niigata-Giappone, causata da un vasto inquinamento da mercurio del fiume Agano che provocò circa 700 intossicazioni con sintomi simili a quelli della malattia di Minamata (malattia di Niigata-Minamata). Anche in questo caso la fonte era un'industria per la produzione di acetaldeide, la Showa Electrical Company. Più di recente un'altra strage dovuta ad avvelenamento da mercurio è accaduta in Iraq nel primo semestre del 1972, valutata in 6.530 malati e 459 decessi causati dall'avvelenamento, causata da grano coltivato in piantagioni in cui era stato usato un fungicida a base di mercurio[5].
La rilettura di questa triste vicenda dell'umanità è importante per cercare di capire in profondità e non ripetere.

Molti sono gli elementi utili in tal senso. Al netto delle enormi e incancellabili responsabilità statali, istituzionali, industriali che rimarranno scritte nella storia, anche sul piano scientifico varrebbe la pena di aprire una riflessione sui tempi e sull'attenzione riservati alla materia. La scarsa conoscenza sui legami tra tossicità ambientale e tossicità umana può aver giocato un ruolo negativo nella comprensione e definizione della malattia, per la quale furono necessari ben tre anni, dal 1953 al 1956, nonostante i danni del mercurio fossero già ben noti. Solo recentemente è stato precisato che i danni principali erano da ricercare nella corteccia neurosensoriale, piuttosto che quelli al sistema nervoso periferico sui quali ci si era concentrati in precedenza (Ekino et al. 2007)[6]. La neuro-tossicità dello sviluppo, osservata già nel 1952, non bastò e ci sono voluti 50 anni per includere valutazioni di vulnerabilità embrio-fetale nelle valutazioni di rischio, producendo una sicura sottostima della tossicità del metilmercurio, come di recente riportato scientificamente da Grandjean[7].

Secondo Lilian Corra «Oggi, la convenzione di Minamata rappresenta un'importante iniziativa sia per abbassare, ed in prospettiva eliminare, i rischi da mercurio per l'ambiente e la salute, sia per una riflessione epistemologica sulle conseguenze delle scelte sbagliate, come delle non scelte.»

Bibliografia

1. Vedi: http://www.parcoamiata.com/ilparco.php
2. Vedi Comunicato stampa dell'AIE sull'ILVA di Taranto. Sul caso ILVA si sta facendo un uso distorto e strumentale delle evidenze scientifiche in http://www.epiprev.it/comunicato-stampa-dellaie-sullilva-di-taranto, oltre ai numerosi articoli epidemiologici su Taranto che Epidemiologia & Prevenzione ha pubblicato nel corso dell'ultimo anno.
3. Vedi: http://www.mercuryconvention.org/
4. Vedi: http://www.cnrmerc.org
5. Rustam H, Hamdi T. Methyl mercury poisoning in Iraq. A neurological study. Brain 1974;97(3):500-10.
6. Ekino S, Susa M, Ninomiya T, Imamura K, Kitamura T. Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. J Neurol Sci. 2007;262(1-2):131-44.
7. Grandjean P, Satoh H, Murata K, Eto K. Adverse effects of methylmercury: envionmental health research implications. Environ Health Perspect. 2010;118:1137–1145.

7e giornate italiane mediche dell'ambiente
INQUINAMENTO ATMOSFERICO

Auditorium Pieraccini
Ospedale San Donato Arezzo
18-19 Ottobre 2013

Promosso da ISDE Italia

Con il patrocinio di:
Ministero della Salute, Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare, Istituto Superiore di Sanità - ISS, Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri – FNOMCeO, Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile – ENEA, Commissione Nazionale Italiana per l'UNESCO – Campagna DESS Decennio dell'Educazione allo Sviluppo Sostenibile.

In collaborazione con:
Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri Arezzo; Agenzia per la Mobilità Provincia di Bolzano; ASL 8 Arezzo; ASL 11 Empoli; ASL Milano; Associazione Italiana di Aerobiologia; Associazione Nazionale Architettura Bioecologica – ANAB; Centro Franco Basaglia; Centro Sperimentale di Educazione Sanitaria dell'Università di Perugia; Collegio Italiano dei Primari Medici Oncologi Ospedalieri – CIPOMO; Consorzio Mario Negri Sud; Dipartimento Scienze Formazione, Scienze Umane e Comunicazione Interculturale dell'Università di Siena; Facoltà di Ingegneria Civile e Industriale dell'Università La Sapienza di Roma; Facoltà di Architettura dell'Università di Firenze; Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali dell'Università di Pisa; Federazione Italiana Amici della Bicicletta – FIAB; Federazione Italiana Media Ambientalisti; Istituto Nazionale di Bioarchitettura – INBAR; Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche - IFC CNR; Legambiente; Rete Italiana Città Sane/OMS; Società Italiana di Medicina Generale – SIMG, Società Italiana di Omeopatia e Medicina Integrata – SIOMI; WWF Italia

PROGRAMMA

Venerdì 18 Ottobre, ore 9.00 – 19.00
Ore 9.00 Iscrizione partecipanti
Ore 9.30 Apertura Roberto Romizi
Ore 9.45 Saluti
Enrico Desideri, Direttore Generale ASL 8 Arezzo
Marcello Caremani, Assessore Comune di Arezzo
Lorenzo Droandi, Presidente Ordine dei Medici di Arezzo
Fabrizio Oleari, Presidente Istituto superiore di Sanità
Ore 10.15 Introducono e moderano Ferdinando Laghi e Stefania Borgo
Ore 10.30 L'inquinamento dell'aria
Paolo Crosignani - Intervento preordinato
Ore 11.00 Principi e linee di indirizzo per un sistema urbanistico ed edilizio sostenibile
Maria Grazia Petronio e Antonio Faggioli
Relazione interattiva con confronto-discussione
Ore 11.30 Principi e linee di indirizzo per un sistema della mobilità sostenibile
Maurizio Coppo e Alessandra Pedone
Relazione interattiva con confronto-discussione
Ore 12.00 Principi e linee di indirizzo per un sistema energetico sostenibile
Gianni Tamino e Agostino Di Ciaula
Relazione interattiva con confronto-discussione
Ore 12.30 Principi e linee di indirizzo per un piano sostenibile di gestione della filiera dei rifiuti
Agostino Di Ciaula e Patrizia Gentilini
Relazione interattiva con confronto-discussione
Ore 13.00-14.30 Pausa pranzo
Ore 14.30 Tavola rotonda sulle possibili strategie integrate
Moderano Costanza Mangini e Alice Martinelli
Intervengono rappresentanti di organismi nazionali governativi e non governativi
Ore 16.30 Lettura in ricordo di Giovanni Invernizzi a cura di Ario Ruprecht
Ore 17.00 Terra Vivente. Video tratto dal libro 'Terra vivente' di Stephen Harding - Introduce e presenta Massimo Mercati. Apertura Mostra 'MACCHEARIACHEFA' - Fumetti e satira in difesa dell'ambiente Atrio Ospedale San Donato di Arezzo – Accesso libero
Ore 19.00 Chiusura dei lavori
Ore 20.30 Consegna riconoscimenti ISDE Italia a Referenti e Sezioni che si sono particolarmente distinte. Presenta Paolo Tomatis in occasione della Cena sociale

Sabato 19 Ottobre, ore 9.00 – 19.00
Ore 9.00 Introduce e modera Agostino Di Ciaula
Ore 9.15 Valutazioni preventive finalizzate alla tutela della salute
Fabrizio Bianchi
Ore 09.45 L'esperienza di Arezzo
Domenico Sallese e Maria Teresa Maurello
Ore 10.15 Tavola Rotonda "La lezione di Taranto"
Introduce e modera Fabrizio Bianchi
Intervengono esperti e rappresentanti del gruppo di lavoro FNOMCeO su Professione, Salute e Ambiente, Sviluppo Economico
Ore12.00 Emissioni industriali e criticità ambientali: analisi delle segnalazioni dei Referenti ISDE
Agostino Di Ciaula e Antonio Faggioli
Relazione interattiva con confronto-discussione
Ore 13.00-14.30 Pausa pranzo
Ore 14.30 Pesticidi e agricoltura
Introducono e moderano Ernesto Burgio, Carlo Modonesi e Celestino Panizza
Relazione interattiva con confronto-discussione
Ore 15.30 Buone pratiche dal territorio sulla prevenzione primaria
Introducono e moderano Bartolomeo Terzano e Stefania Borgo
Relazione interattiva con confronto-discussione
I moderatori sintetizzano i principali contenuti dei poster che sono stati raccolti
Ore 17.30 Attività delle associazioni dei genitori sulla prevenzione primaria
Introduce e modera Gloria Costani - Relazione interattiva con confronto-discussione
Interventi delle associazioni dei genitori
Ore 19.00 Chiusura dei lavori

Obiettivi delle 7e GIMA

ROBERTO ROMIZI

Presidente International Society of Doctors for the Environment,

Per corrispondenza: isde@ats.it

Le 7e giornate italiane mediche dell'ambiente hanno avuto come finalità principale quello di focalizzare l'attenzione sull'inquinamento atmosferico, anche sulla base degli orientamenti e delle strategie adottate a livello internazionale ed europeo (dove, ovviamente, per livello europeo si intende l'Unione Europea).
In questa ottica l'evento, attraverso l'illustrazione di specifici position paper, si è proposto come forum di discussione privilegiato per la redazione e la presentazione di principi e linee di indirizzo per la definizione di un piano sostenibile per energia, rifiuti, mobilità ed urbanistica/edilizia.
In tal modo le 7e GIMA hanno costituito un'occasione di dibattito e di condivisione delle conoscenze su questo tema che ha notevole rilievo per la sanità pubblica, hanno favorito un approccio multidisciplinare al problema e hanno contribuito alla promozione della salute in tutti gli ambiti normativi e di indirizzo.
Le 7e GIMA si sono inoltre poste l'obiettivo di sostenere l'integrazione dei servizi e gli interventi per la tutela della salute anche in settori diversi dalla sanità (ad esempio in quello sociale, ambientale, educativo), mediante la valorizzazione sia delle iniziative di promozione e di tutela della salute nella programmazione ai diversi livelli (nazionale, regionale e locale), sia delle strategie condivise per obiettivi comuni.
L'auspicio è che il presente incontro possa essere stato utile per mettere a punto strumenti e metodologie per la valutazione di piani strategici (piani mobilità, rifiuti, energetico, etc.) e di sistemi di pianificazione urbanistica, nella prospettiva di rendere più facile ed efficace la tutela della salute: in tal senso, la stesura di position paper condivisi da istituzioni scientifiche e associazioni e concepiti per guidare l'azione delle pubbliche amministrazioni può essere considerato come un risultato positivo delle 7e GIMA.

L'Inquinamento atmosferico

FERDINANDO LAGHI

Vice Presidente Nazionale Medici per l'Ambiente ISDE-Italia,
Direttore U.O. Medicina Interna P.O. Castrovillari (CS)

Per corrispondenza: ferdinandolaghi@alice.it

La Terra è un sistema chiuso e l'attività di ciascuno dei suoi abitanti ha, perciò, inevitabilmente, una ricaduta planetaria. E' dunque del tutto illusorio pensare di conservare la propria salute in un mondo malato.
E, infatti, mentre la vita media continua ad aumentare, le statistiche ci dicono che ormai, da circa un decennio, quella che ha subìto un vero crollo è stata l'aspettativa di vita in buona salute: stiamo "costruendo", in pratica, un mondo di anziani malati.
Respiriamo ormai di tutto, comprese sostanze stupefacenti, riscontrate nell'aria di varie città italiane. Ci consola (o no?...) il fatto che la loro concentrazione non sia (ancora) in grado di determinare il classico "sballo".
L'inclusione da parte della IARC –agenzia dell'OMS-, dell'inquinamento outdoor nel gruppo 1 (e dunque la sua classificazione come cancerogeno certo per l'uomo) –avvenuta il 17 ottobre 2013, rappresenta un inquietante campanello di allarme e sottolinea ulteriormente la necessità non soltanto di una radicale modifica delle politiche di tutela ambientale, ma anche dei comportamenti individuali.
Nel nostro Paese, la pianura padana è una delle aree con il più alto tasso di inquinamento al mondo, a causa delle condizioni orografiche e climatiche, ma anche, ovviamente, delle attività antropiche. Particolarmente inquinata risulta, inoltre, l'aria delle grandi città.
Sebbene, come detto, l'inquinamento aereo sia da considerare complessivamente cancerogeno, alcune sostanze in esso contenute sono particolarmente pericolose. Il particolato fine e ultrafine, quello cioè che presenta dimensioni inferiori ai 2,5 micron (e fino a decimi e centesimi di micron), derivante sostanzialmente da attività di combustione di origine antropica (traffico veicolare, produzione di energia con uso di combustibili di varia natura, riscaldamento domestico, ecc.) è, tra tutti, l'agente più pericoloso. Sia di per sè, sia per la caratteristica di poter fungere da "carrier", veicolando sostanze pur esse dannose per la salute (metalli pesanti, VOC, ecc.).
Come è ben noto, poi, i danni dell'inquinamento atmosferico non riguardano solo l'apparato respiratorio. Ogni organo ed apparato, in pratica, è interessato dai processi flogistico-degenerativi innescati da queste sostanze, che hanno la capacità di poter attraversare, a motivo delle loro infinitesime dimensioni, la barriera alveolo-capillare. Assieme alle patologie respiratorie –infiammatorie, allergiche, neoplastiche- quelle cardio-vascolari –in primo luogo, ictus cerebrali e infarti del miocardio-rappresentano un altro rilevantissimo aspetto di patologie negativamente influenzate dall'inquinamento atmosferico. La diatesi trombotica che si determina in tali situazioni agisce con meccanismi diversi e concomitanti: accelerazione dei processi di arteriosclerosi, attivazione piastrinica diretta e indiretta, alterazioni endoteliali. Anche una attività aritmica –da probabile interferenza sui si-

stemi di controllo del battito cardiaco- è stata riportata in letteratura.
Un altro inquietante aspetto, relativo all'inquinamento ambientale, ivi compreso quello atmosferico, è quello suggerito dagli studi di epigenetica. La concreta possibilità, cioè, di trasmissione transgenerazionale di modifiche epigenetiche con conseguente insorgenza, magari in età adulta, di patologie croniche quali diabete, demenze, neoplasie, ipertensione arteriosa, obesità.

Concetti e meccanismi biologici che si vanno sempre più affermando e chiarendo e che rendono sempre più pesante la responsabilità di ciascuno di noi, non soltanto nei confronti della propria salute, ma anche di quella delle generazioni future. Responsabilità individuale – che nel caso dei Medici diventa doppia- e prevenzione primaria, attraverso la salvaguardia dell'ambiente, si propongono, perciò, come pietre angolari nella tutela della salute.

Inquinamento atmosferico e salute umana: alcune considerazioni

PAOLO CROSIGNANI

Già Direttore SC Registro Tumori ed Epidemiologia Ambientale
Istituto Nazionale Tumori, Milano

Per corrispondenza: occam@occam.it

L'inquinamento atmosferico ed i suoi effetti sulla salute sono stati oggetto di numerosi contributi. Gli effetti acuti sono stati identificati come un danno netto e non come una semplice anticipazione di effetti che sarebbero comunque avvenuti in tempi brevi. Gli effetti a lungo termine sono un riflesso del generale danno alla popolazione e sono di un ordine di grandezza maggiori rispetto agli effetti acuti. Non esistono valori del particolato che siano privi di danni per la salute e la relazione tra inquinamento e danni è lineare.

Sia gli effetti acuti sia gli effetti a lungo termine possono essere ridotti con una flessione dell'inquinamento. Per gli effetti acuti la riduzione è immediata e per gli effetti cronici un sostanziale guadagno nella mortalità per tutte le cause e per i tumori del polmone si ha dopo 2-3 anni dalla riduzione dei livelli dell'inquinante.
La distribuzione degli inquinanti segue strettamente quella delle sorgenti. Numerosi sono i dati di letteratura che indicano questa relazione ed anche gli studi sugli effetti hanno trovato questa relazione. Interventi locali possono quindi esitare in un miglioramento delle condizioni di salute della popolazione.
Per la conduzione degli studi epidemiologici sugli effetti delle emissioni è dunque necessario disporre di una mappa sulla quale proiettare gli eventi, che può essere approntata con misure dirette, con modelli di dispersione o con ambedue; l'utilizzo dei confini amministrativi deve essere in ogni caso scoraggiato.

La sostenibilità dell'ambiente abitato

MARIA GRAZIA PETRONIO* – ANTONIO FAGGIOLI**
Dipartimento di Prevenzione ASL 11, ISDE Italia e tutto il gruppo di lavoro
**Libero docente di Igiene e Medicina Preventiva dell'Università di Bologna e Membro della Giunta Esecutiva ISDE Italia, Bologna

Per corrispondenza: mg.petronio@usl11.toscana.it

*A.Forni, B.Baldissara, A. Fidanza - ENEA; G.Bertolucci Istituto Nazionale Bioarchitettura -INBAR; C. Patrizio, L. Appolloni, D.D'Alessandro - Università La Sapienza di Roma Facoltà di Ingegneria Civile e Industriale; P. Pileri, E.Granata Politecnico di Milano Dipartimento di Architettura e Studi Urbani; S.Capolongo M.Buffoli, A.Rebecchi, M.G.Concilio, D.Nachiero - Politecnico Di Milano Department of Architecture, Built Environment and Construction Engineering; D.Fanfani - Università di Firenze Facoltà di Architettura; P.Rognini - Università Pisa Corso di Laurea in Scienze Ambientali; F.Battisti - Università di Pisa Scuola Specializzazione Igiene e Medicina preventiva; G.Settimo - Istituto Superiore di Sanità; C.G.Leo , P.Mincarone e L. Cori - CNR – Istituto Fisiologia Clinica -IFC e Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali –IRPPS; TPagliani - Consorzio Mario Negri Sud; G. Pala - Associazione Italiana di Agrobiologia e Fondazione Maugeri Istituto Scientifico di Pavia; L.Todesco - Associazione Culturale Pediatri; E. Raimondi, S.Camana - Associazione Nazionale Architettura Bioecologica-ANAB; F. A. Bauleo - Centro Sperimentale per l'Educazione Sanitaria Università di Perugina; E. Masciello - Società Italiana Società Italiana di Omeopatia e Medicina Integrata; E.Zanchini - Legambiente; S. Ficorilli, C.Pirovano -WWF; R. Amoruso- Provincia di Firenze-Unione Comuni del Circondario Empolese Valdelsa; R. Manetti - Comune di Montelupo Fiorentino; M. Geddes, medico esperto in programmazione sanitaria.

Lo sviluppo è un processo che deve tendere ad accrescere il benessere collettivo e la solidarietà umana, obiettivo che non può essere assicurato dalla sola crescita economica. Nessuna delle dimensioni da cui dipende la sostenibilità dello sviluppo – etica, ecologica, economica e di salute – può prescindere, dalle altre, costituendo un insieme integrato di fattori interagenti.
Per uno sviluppo sostenibile sono necessarie l'integrazione del "valore di sostenibilità" nelle politiche settoriali, l'informazione e la partecipazione dei cittadini ai processi decisionali.

La sostenibilità è necessaria perché l'umanità dipende dall'ambiente in cui vive; non può modificarlo prescindendo da tale dipendenza e alterando gli equilibri che la regolano.
Sono quelli enunciati finora dunque i principi e i vincoli che avrebbero dovuto informare tutte le scelte politiche che hanno impatto sul territorio e l'ambiente.
Eppure lo scenario previsto dall'OCSE per il 2050 relati-

vamente ai potenziali impatti ambientali delle tendenze demografiche ed economiche mondiali in assenza di politiche è poco rassicurante: la popolazione potrebbe superare i 9 miliardi di individui entro il 2050, con relativo aumento della domanda di energia (fino al 80% in più) e del consumo di risorse naturali; il cambiamento del clima potrebbe diventare irreversibile principalmente a causa delle emissioni di gas serra, per effetto delle quali, entro la fine del secolo, la temperatura potrebbe aumentare fino a 6°C; attualmente si estinguono circa 30.000 specie di esseri viventi all'anno e la biodiversità (calcolata come abbondanza media delle specie – Mean Species Abundance) potrebbe diminuire del 10%; la domanda di acqua dolce potrebbe aumentare a livello globale fino al 55% con relativi problemi di approvvigionamento.
I problemi si concentreranno soprattutto nelle aree urbane, dove, entro il 2030 vivrà il 60% della popolazione. L'urbanizzazione determina consumo e cambiamento delle caratteristiche del suolo, che è una delle principali cause del cambiamento climatico globale. In Italia il consumo di suolo dal 1945 è sempre stato sopra la media europea (3%): già nel 1956 era stato cementificato il 2,8% del territorio è cementificato il 7% del suolo italiano.
Oltre al consumo di suolo il settore residenziale è responsabile del 40% del consumo energetico totale e rappresenta la principale fonte emissiva di CO2 nell'Unione Europea.
Gli edifici e l'ambiente costruito, inoltre, generano più di un quarto di tutti i rifiuti prodotti e utilizzano il 50% di tutti i materiali estratti, in fase di costruzione e uso.

L'ambiente costruito urbano è per sua natura in grado di modificare anche aspetti microclimatici locali. Le aree urbane sono considerate vere e proprie "isole di calore" (urban heat-island effect) facendo registrare, rispetto alle circostanti aree rurali, temperature medie annue anche maggiori di 5.0 °C. L'isola di calore potrebbe essere responsabile del 40% delle morti causate dall'aumento della temperatura (ondate di calore).
Oltre che dall'eccessivo riscaldamento nel periodo estivo gli ambienti urbani, così come si sono sviluppati, sono caratterizzati generalmente dal sovraccarico edilizio, dalla incongrua disponibilità di spazi verdi fruibili, dall'irrazionale distribuzione di servizi essenziali, dalla mortificazione del senso di identità dei luoghi, dal rumore, dall'inquinamento atmosferico e visivo, dall'affollamento.

Queste situazioni sono sfavorevoli a condurre una vita in condizioni di benessere e sono invece favorevoli all'insorgenza di numerosi disturbi e patologie tra cui si evidenziano quelli psichici ed in particolare la reazione di stress (aggressività, senso di solitudine, riduzione dell'empatia, attacchi di panico, compulsività, abuso di sostanze, dipendenze sono tra le più comuni e diffuse forme psicopatologiche e di disagio connesse all'abitare in aree urbane).
Importanti sono anche gli effetti dell'ambiente urbano sui bambini, per il cui sviluppo la possibilità di fruire autonomamente, fin dalla prima decade di vita, degli spazi esterni, è di fondamentale importanza.

Dunque le aree urbane se da un lato offrono l'opportunità di vivere in un contesto salutare per le maggiori possibilità di accesso ad una molteplicità di servizi, tra cui anche quelli destinati alla cultura ed alla ricreazione, dall'altro presentano rischi per la salute e nuove sfide sanitarie. Negli ultimi 150 anni la ricerca, in continuo sviluppo sul tema, ha chiaramente dimostrato che il modo in cui le città sono pianificate e gestite produce sostanziali differenze nella salute dei propri abitanti e nella valutazione di lungo termine degli outcome sanitari sono inclusi come determinanti, tra gli altri: l'isolamento e la povertà estrema, l'inquinamento delle acque, la scarsa igiene e la qualità dell'aria (sia outdoor che indoor), il sovrappopolamento, le infrastrutture inadeguate, i sistemi di gestione dei rifiuti, il difficoltoso accesso ai servizi assistenziali nelle periferie.

L'inquinamento outdoor, insieme a errate tecniche costruttive e all'uso di materiali pericolosi per la salute è anche causa di una cattiva qualità dell'ambiente indoor. In quest'ottica, un'analisi approfondita della letteratura ed un confronto tra Enti su quali siano gli strumenti più adatti per modificare i comportamenti individuali e collettivi portano senza dubbio ad indicare la creazione di ambienti favorevoli, dove un circolo virtuoso favorisca l'apprendimento per imitazione, piuttosto che campagne di comunicazione "persuasive".
Ambienti urbani che facilitino e incoraggino comportamenti "socialmente ed ecologicamente" corretti possono a loro volta essere riprodotti mediante apprendimento sociale.

Nel territorio così interpretato, natura, cultura e storia possono ritrovare la loro sintesi originaria e costituire quell'*unicum* irripetibile che è la "località"...
In un certo senso, si potrebbe dire che la nuova città sarà sostenibile quando essa, con il suo territorio, favorirà (e allo stesso tempo ne sarà il risultato conseguente) un **abitare sostenibile**, aperto a nuovi stili di vita, a nuovi saperi, a nuovi valori, il cui centro sia occupato dall'uomo abitante, non solo dal consumatore (di risorse) o dal produttore (di rifiuti).
Il territorio, lungi dall'essere considerato solo come un mero supporto tecnico-funzionale della produzione, assume allora la connotazione di patrimonio, inteso come bene comune, del quale prendersi cura per la conservazione delle sue qualità.

Lo sviluppo urbano diventa così una forma di prevenzione primaria che promuove comportamenti sani attraverso: un sistema di trasporto che incoraggia la mobilità pedonale e ciclabile, un'organizzazione funzionale della città che garantisce l'autonomia a ciascuna sua parte, un progetto di aree verdi che risponde alle esigenze di tutti i cittadini e che è indirizzato a sostenere la ricreazione, il benessere e l'interazione sociale.

Per una mobilità coesa, sicura e sostenibile

MAURIZIO COPPO, ALESSANDRA PEDONE
Gruppo Principi e linee di indirizzo per un sistema di mobilità sostenibile

Per corrispondenza: mcoppo@rst.it

Venti anni e qualche mese fa il Consiglio dell'Unione Europea dichiarava che "Una pianificazione di infrastrutture non coordinata e l'uso irrazionale delle capacità di trasporto esistenti (...) fanno temere un aumento dell'inefficienza, della congestione, dell'inquinamento, della perdita di tempo e di denaro, di danno alla salute, addirittura di pericolo per la vita umana e di perdite economiche generali.". I venti anni successivi hanno mostrato come questi timori fossero del tutto giustificati, specialmente per l'Italia dove il diritto alla libera circolazione delle persone – sancito dagli articoli 16 e 120 della Costituzione italiana(oltre che dall'art. 13 della Dichiarazione universale dei diritti dell'uomo approvata dall'ONU nel 1948 e dall'articolo 3 del Trattato istitutivo della comunità europea del 1963) è gravemente limitato da due ordini di problemi.

In primo luogo, la mobilità dei cittadini è caratterizzata da elevati divari sociali: le figure socialmente ed economicamente più deboli (anziani, disoccupati, componenti di famiglie a basso reddito, etc.) accedono al sistema di mobilità con notevoli difficoltà e in misura largamente inferiore (fino al 70% in meno) rispetto alle figure sociali "forti". Inoltre, nei periodi di recessione, come quello che stiamo vivendo, non solo si riduce il volume complessivo di traffico ma una quota ampia della popolazione più debole perde la capacità di muoversi quotidianamente: negli ultimi cinque anni in Italia 1,6 milioni di cittadini sono stati espulsi dal sistema della mobilità.

In secondo luogo, l'esercizio del diritto alla libera circolazione, nel nostro Paese più che in altri, limita altri diritti fondamentali della persona:

- il diritto alla sicurezza personale (tra il 2001 e il 2011 gli incidenti stradali hanno determinato 60.291 morti e 3.567.848 feriti, con un costo a carico dello Stato, delle imprese e delle famiglie di 353.287 milioni di Euro);
- il diritto ad un ambiente integro e non dannoso per il proprio benessere (nell'ultimo triennio il 67% dei capoluoghi di provincia italiani ha superato la soglia massima di polveri sottili disperse nell'atmosfera per un numero di giorni compreso tra 30 e 160; in questo stesso periodo l'inquinamento da PM10 è aumentato nel 35% delle città italiane, con effetti gravissimi sulla salute dei cittadini);
- il diritto alla salute (un modello di mobilità nettamente orientato sull'uso dei vettori motorizzati individuali - automobili, motocicli e ciclomotori - ha reso il nostro Paese quello con il più alto tasso di auto e moto veicoli procapite in Europa e ha lasciato che, per pedoni e ciclisti, si determinassero situazioni di rischio talmente elevate da disincentivare radicalmente gli spostamenti a piedi e in bicicletta anche su percorsi di poche centinaia di metri;
- il risultato è che in Italia predomina una "mobilità sedentaria" che ha un pesantissimo impatto sulla salute dei cittadini;
- l'applicazione in alcune realtà territoriali del modello di valutazione HEAT della Organizzazione Mondiale della Sanità mostra come gli effetti sulla salute del modello di mobilità sedentaria arrivino ad assorbire fino al 20% delle risorse sanitarie complessive).

Questo disastrato bilancio è il frutto della visione settoriale e "aziendalistica" del governo della mobilità che predomina nel nostro Paese. In effetti in altri Paesi si vanno consolidando visioni e modelli di mobilità meno semplicistici che misurano obiettivi e risultati non solo in termini di flussi di traffico ma anche in termini di effetti sull'ambiente, sulla salute, sulla coesione sociale, sulla vivibilità delle città. In particolare, ai nostri antipodi, il Governo federale australiano ha messo a punto un programma di mobilità che individua gli interventi (e gli investimenti) da realizzare in funzione dell'impatto atteso sull'ambiente, sulla salute, sulla mobilità delle fasce sociali povere, sulla sicurezza stradale, sulla possibilità dei bambini di muoversi autonomamente e in sicurezza nelle strade delle aree residenziali. Secondo questa visione, il modello di mobilità che costituisce l'obiettivo dell'azione di governo è definito attraverso l'integrazione di criteri, parametri e scelte sviluppati da competenze tecniche diverse, con un forte risalto per quelle che riguardano in modo specifico il benessere, la sicurezza e la salute dei cittadini.

Incidentalmente, la realizzazione di un nuovo modello di mobilità in grado di favorire (e non di contrastare) la mobilità a piedi e in bicicletta e un trasporto pubblico più efficiente e integrato con la mobilità non motorizzata (come accade a Parigi, Londra, Berlino, San Francisco, etc. e come non accade nella maggior parte delle nostre grandi città) costituirebbe una importante occasione di sviluppo e valorizzazione di risorse ambientali, artistiche e urbanistiche delle quali il nostro Paese è ricco ma che, nelle condizioni attuali, solitamente sono vissute come vincoli ad una libera mobilità. Costituirebbe, anche, l'occasione per impiegare nuove risorse professionali. C'è, in definitiva, una stretta relazione tra la recessione economica e la stagnazione culturale di questi anni e un modello di mobilità che ha attraversato inerte gli ultimi trenta anni, senza essere in grado di rinnovarsi strutturalmente come è accaduto non solo nelle città e nei Paesi del nord Europa ma anche in quelli dell'area mediterranea.

Quale energia per il futuro

TAMINO GIANNI

Già docente di Biologia all'Università di Padova e
membro del Comitato Scientifico di ISDE

Per corrispondenza: gtamin@tin.it

Dopo l'importante vittoria referendaria che ha definitivamente messo al bando il nucleare, non c'è stata un'analoga capacità di proposta per un modello energetico alternativo non solo al nucleare, ma a tutte le fonti fossili, verso una produzione di energia senza combustioni (e quindi senza utilizzo di inceneritori di rifiuti e di biomasse).
L'enorme impatto planetario delle combustioni legate agli utilizzi dell'energia è alla base sia dei cambiamenti climatici che dell'inquinamento diffuso in varie aree, soprattutto urbane e industriali, responsabile dell'incremento di molte patologie, compresi i tumori, come recentemente evidenziato dall'Agenzia Internazionale per le Ricerche sul Cancro (IARC).
Vi è uno scontro in atto tra chi da una parte vuole non solo rilanciare l'utilizzo delle fonti fossili (si pensi al carbone e al tentativo di "raschiare il fondo del barile" con l'utilizzo di scisti e argille bituminosi, di non facile utilizzo e a costi ambientali ed energetici crescenti), ma riproporre anche il modello accentrato, costituito da grandi impianti di produzione, in mano a poche società energetiche, che distribuiscono l'energia su tutto il territorio e, invece, dall'altra chi propone di non rimanere a metà del guado tra centrali a fonti fossili e un ampio parco di impianti rinnovabili già esistenti (solare, eolico, idrico, ecc.), per imboccare la strada del tutto rinnovabile, associato a serie politiche di risparmio energetico, con impianti diffusi su tutto il territorio e a gestione locale, interconnessi a rete.
Occorre migliorare le politiche degli incentivi alle vere rinnovabili (eliminando CIP 6 e certificati verdi per inceneritori e biomasse, ma anche per il fotovoltaico in aree sbagliate), ricorrendo anche a sgravi fiscali, per garantire una reale evoluzione verso una filiera economicamente ed energeticamente conveniente delle fonti rinnovabili e sostenibili, dell'efficienza e del risparmio.
Un altro problema da affrontare verso una società fondata su fonti rinnovabili, ma discontinue, come sole e vento, è quello dell'accumulazione dell'energia nei momenti in cui non viene utilizzata. Le diverse tecniche di accumulo vanno dai tradizionali bacini di pompaggio (dove l'energia in esubero è utilizzata per pompare l'acqua da livelli più bassi a bacini a quote superiori), alle batterie, alle celle a combustibile e all'accumulo di idrogeno, che si presenta sempre più come un interessante vettore e accumulatore di energia non direttamente utilizzata.

In ultima analisi occorre pensare a piani energetici a vari livelli, nazionale, regionale e locale, che rispondano alla domanda di quale e quanta energia la nostra società ha bisogno, non per accontentare le società energetiche ma per rispondere alle reali esigenze dei cittadini.

Gestione sostenibile dei rifiuti urbani

AGOSTINO DI CIAULA

ISDE Puglia

Per corrispondenza: agostinodiciaula@tiscali.it

Il fine ultimo di una corretta gestione dei rifiuti dovrebbe essere la protezione della salute secondo principi di sostenibilità ambientale.La legge italiana (D.lgs. 152/2006) prevede il rispetto della gerarchia nella gestione dei rifiuti (nell'ordine: prevenzione, riutilizzo, riciclo, recupero, smaltimento) e il raggiungimento, entro il 2012, del 65% di raccolta differenziata.In realtà, l'Italia è al quarto posto in Europa per quantità di rifiuti prodotti (428 Kg/ab/anno, dati ISPRA), ad indicare il mancato rispetto delle pratiche di prevenzione. Oltre il 60% dei rifiuti sono destinati alla discarica o all'incenerimento, con il completo sovvertimento della gerarchia imposta dalla legge e con una raccolta differenziata media nazionale pari al 39.9% nell'anno 2012.
Le conseguenze di tale impropria gestione sono di tipo ambientale e sanitario, ma anche economico (maggiori costi) e sociale (contrasti tra istituzioni e Comunità locali nei territori interessati da installazioni inquinanti). Sono ormai ben documentate le conseguenze sanitarie (malattie neoplastiche e non neoplastiche, malformazioni congenite, nascite pretermine) di inceneritori (anche di nuova generazione) e discariche, tutte causate dall'emissione di inquinanti gassosi, particolato, microinquinanti persistenti, bioaccumulabili e trasmissibili per via alimentare e placentare. Un recente studio della Commissione Europea ("Screening of waste management performance on EU member States", final version july 2, 2012) ha collocato l'Italia nel gruppo dei 12 Paesi europei con punteggio inferiore alla media, certificando la pessima performance del nostro Paese in termini di gestione sostenibile dei rifiuti. Questa sarebbe sem-

plicemente perseguibile con il rispetto della legislazione nazionale e comunitaria, con la completa esclusione dell'incenerimento (sotto qualunque forma) e con la progressiva riduzione dei conferimenti in discarica, obiettivi raggiungibili anche attraverso pratiche di prevenzione della produzione dei rifiuti e con la preferenza del recupero di materia rispetto al recupero energetico. Gestione sostenibile dei rifiuti significa dunque razionalizzazione dei consumi (evitando spinte consumistiche), rispetto e incentivazione della gerarchia di trattamento, iniziative per la riduzione della produzione dei rifiuti, incentivazione delle tecniche di separazione alla fonte dei materiali (raccolta porta a porta), efficace separazione della frazione organica (da destinare a compostaggio), realizzazione di un'impiantistica adeguata e finalizzata al recupero di materia, totale reimmissione nei cicli produttivi dei materiali recuperati, forme di incentivazione fiscale (es. tariffazione puntuale), promozione e sostegno della ricerca e dello sviluppo tecnologico finalizzati alla prevenzione dei rifiuti e al miglioramento della filiera post-raccolta, per consentire al meglio il recupero di materia.

Impatto sulla salute in area aretina a potenziale rischio ambientale: modello di studio e prime evidenze.

DOMENICO SALLESE - MARIA TERESA MAURELLO

Dipartimento Prevenzione ASL 8 Arezzo

Per corrispondenza: d.sallese@usl8.toscana.it mt.maurello@usl8.toscana.it

A Civitella Valdichiana (Ar) dai primi anni '70 è presente un'azienda che recupera e affina metalli preziosi da scarti e spazzature dell'industria orafa e da eterogenei rifiuti industriali e da oltre dieci anni incenerisce anche rifiuti ospedalieri. L'azienda, costruita in prossimità di centri abitati (ca 800 m) e in prossimità dell'autostrada A1 (2 Km ca), dista ca 4 km da un inceneritore di RSU ubicato nel comune di Arezzo. Lo studio nella sua complessità ha preso origine da alcuni elementi di preoccupazione riconducibili ad un possibile inquinamento ambientale originato dalle attività della ditta e dalla segnalazione di un cluster di leucemie nei primi anni 2000 nel Comune di Civitella in Val di Chiana.

Modello dello studio

- L'obiettivo principale era di verificare l'esposizione a metalli pesanti caratteristici delle lavorazioni orafe ed incenerimento rifiuti tramite monitoraggio biologico umano sui residenti delle 3 frazioni del Comune di Civitella più prossime all'impianto, confrontati con altre aree di riferimento (totale 371 soggetti). Altro obiettivo era lo studio della incidenza e distribuzione di leucemie, linfomi non Hodgkin (LNH) ed altre patologie neoplastiche nello stesso territorio, georeferenziate per la ricerca di cluster e messe in correlazione con il modello diffusionale di ricaduta degli inquinanti.
- È stato inoltre effettuato un biomonitoraggio sempre di metalli pesanti su vegetali (roverella) e animali (lucertole). I risultati del biomonitoraggio di esposizione/effetto ed accumulo di metalli pesanti su vegetali ed animali ed i risultati del monitoraggio biologico umano (matrice urine) sono stati comparati con i livelli di inquinamento definiti dalle mappe di dispersione e deposizione degli inquinanti emessi dalla ditta e da altre fonti emissive locali nell'area di Civitella .
- È stata osservata una correlazione positiva tra i livelli di Argento e Mercurio accumulati negli organismi vegetali ed animali e la distanza dal complesso industriale.
- Per il monitoraggio biologico umano le concentrazioni dei metalli Argento, Mercurio, Cadmio e Nichel sono risultate più elevate a Civitella rispetto all'area di controllo (Casentino), anche se non correlabili con i valori di dispersione degli inquinanti (PM10 e Cadmio), ricostruiti con le mappe diffusionali disponibili. Da osservare che significativi livelli di esposizione a Mercurio, Argento e Nichel sono stati evidenziati anche nella popolazione residente nell'area urbana di Arezzo.
- Non sono emerse significative alterazioni qualitative dello spettro delle porfirine urinarie nell'area di Civitella e non si osservano differenze con le altre 2 aree di confronto .
- I test di genotossicità sugli organismi animali non hanno mostrato alterazioni significative in nessuna delle stazioni di campionamento.
- L'analisi delle diossine e dei composti diossina simili negli organismi animali, condotta in un'area più ampia intorno alla ditta a Civitella, ha evidenziato livelli da 2 a 3 volte più alti rispetto ad aree scelte come controllo, non correlato con il modello diffusionale delle emissioni. Il reperto potrebbe essere messo in relazione con altre attività potenzialmente responsabili del rilascio di tali sostanze, in particolare tutti i processi di combustione e lo stesso traf-

fico veicolare.
- Indicatori di salute: nel comune di Civitella i livelli di mortalità del periodo più recente 2004-2009 per tutti i tumori, e per le singole sedi, sono in linea con quelli di riferimento regionali, sia nei maschi che nelle femmine. Valori elevati si registrano per il tumore dello stomaco, come già noto per l'area appenninica ed in questa provincia. Alcune criticità registrate negli anni passati, come la mortalità per leucemie, appaiono in attenuazione e ridimensionamento; l'eccesso dei ricoveri per LNH nelle donne, richiedono ulteriori monitoraggi.
- La distribuzione spaziale dei casi di leucemia e delle altre patologie neoplastiche esaminate non evidenzia correlazioni con i livelli di dispersione del PM10 e Cadmio individuati dalle mappe diffusionali delle principali fonti emissive dell'area di Civitella.
- In conclusione l'area di Civitella risulta caratterizzata da una elevata concentrazione antropica con complessi industriali, reti viarie ad elevata densità di traffico, attività agricole. In un sistema ambientale così articolato esistono livelli di contaminazione che solo in parte possono essere attribuite a specifiche sorgenti puntiformi.

Pesticidi e agricoltura

CARLO MODONESI, CELESTINO PANIZZA

Gruppo Pesticidi – ISDE Italia

Per corrispondenza: isdepesticidi@gmail.com

L'agricoltura industriale è tra le principali fonti di inquinamento chimico. Infatti, oltre a dipendere da considerevoli input di combustibili fossili, l'agricoltura industriale si fonda su tecnologie chimiche e biologiche la cui safety è messa in discussione da una letteratura scientifica sempre più sostanziosa.
Uno degli elementi fondanti di questo modello di produzione agricola è l'alto impiego di pesticidi appartenenti alle famiglie chimiche più disparate. Il pesticida ideale dovrebbe essere tossico per l'organismo che si desidera eliminare (definito anche 'specie target'), e al tempo stesso dovrebbe essere innocuo per l'uomo e per tutti gli altri organismi. Pochissimi composti tossici di sintesi, tuttavia, e persino quelli messi a punto in modo così mirato, possono essere considerati selettivi al punto da poter garantire una ragionevole azione specie-specifica. Come è stato spesso osservato, il nodo della 'certificazione di sicurezza' dei prodotti che a vario titolo entrano nella filiera alimentare umana e animale, dovrebbe essere affrontato su un piano più appropriato in senso procedurale. Il semplice buon senso, infatti, suggerirebbe che la safety dei pesticidi e di qualsiasi altro composto commerciale destinato a essere rilasciato nell'ambiente debba essere scrupolosamente valutata in fase pre-marketing (cioè prima del lancio sul mercato). Tale valutazione dovrebbe ricadere nei compiti di soggetti istituzionali 'terzi', dotati delle necessarie competenze e strumentazioni, e in nessun modo cointeressati agli obiettivi perseguiti dai produttori privati. È stato più volte messo in dubbio, invece, che la correttezza e la trasparenza di queste regole e prassi siano rispettate.
Un punto essenziale del problema è che, tra organo-clorurati, organo-fosforici, carbammati, ditio-carbammati, piretroidi, N-metilcarbammati, triazolici, neonicotinoidi, benzimidazolici (ecc. ecc.), i pesticidi sintetizzati a livello mondiale per usi agricoli sono innumerevoli. Oggi vengono venduti sul mercato internazionale circa 1.500 principi attivi in un numero incalcolabile di prodotti commerciali: basti pensare che soltanto in Italia vengono impiegate circa 700 molecole in 8.000 formulazioni commerciali diverse. Inoltre, molti di questi composti sono bio-persitenti: 10 delle 12 sostanze indicate nella Convenzione di Stoccolma sui POPs (Persistent Organic Pollutants) sono pesticidi, mentre nel 2009 altre 14 sono state aggiunte. Emblematico il caso del DDT, bandito fin dagli anni Settanta in gran parte dei paesi industrializzati, ma ancora rilevabile nei tessuti umani (soprattutto nel latte materno), nelle catene trofiche dei sistemi ecologici e in altri bacini recettori come i ghiacciai o i fondali dei corpi idrici.
A livello mondiale, l'impiego di sostanze fitosanitarie per uso agricolo è massiccio: basti pensare che nel 2007 ne sono state usate 153.400 tonnellate (148.900 tonnellate nel 2006). In Italia si distribuisce il 33% della quantità totale di insetticidi utilizzati nell'intero territorio comunitario. Il quantitativo medio di pesticidi distribuito in Italia è di 5,64 chilogrammi per ettaro e l'uso interessa circa il 70% della superficie agricola utilizzata, pari a circa 13.000.000 ettari. Come indicato in un recente articolo di Science, tra i paesi più avanzati della UE, l'Italia occupa il primo posto per consumo di pesticidi per unità di area agricola.
Come si può intuire, quello dei pesticidi è un mercato assai florido, dinamico e non facilmente controllabile. L'avvio alla commercializzazione di molecole nuove e il ritiro di molecole vecchie e/o bandite dal mercato si intrecciano con l'enorme ed eterogenea gamma di prodotti chimici circolanti più o meno ufficialmente. Di conseguenza, anche i metodi analitici per verificare la presenza dei residui di tali composti negli alimenti commerciali non sempre sono disponibili e/o efficaci.
Per quanto riguarda l'impatto sanitario, l'esposizione ai pesticidi interessa non soltanto gli agricoltori che, nel quadro della popolazione generale, rappresentano la categoria di persone più esposte (ovviamente, insieme ai lavoratori del settore industriale agro-chimico), ma coinvolge tutta la popolazione, perché molecole antiparassitarie (o loro metaboliti) possono essere assunte

sia attraverso l'acqua, sia attraverso il cibo (latte materno incluso), sia attraverso le esposizioni residenziali di prossimità alle aree trattate. L'EFSA (l'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare) nel 2008 ha riscontrato che il 2,2% dei campioni alimentari hanno concentrazioni di alcuni dei 78 pesticidi ricercati superiori al massimo livello consentito (MRL), inoltre tali composti sono rintracciabili nel 35,7 % dei casi, sia pure al di sotto del livello massimo consentito. A livello europeo, nel 28% di campioni analizzati viene rilevata la presenza di più di un pesticida e questa quota pare essere in aumento negli anni. Anche in 76 casi di prodotti alimentari per bambini (sui 2.063 analizzati) è stata riscontrata presenza di pesticidi e in 4 casi la concentrazione era superiore al MRL.
Dopo la loro applicazione nelle aree coltivate (prima della semina, in coltura, dopo la raccolta, ecc.), i pesticidi possono essere rilevati nelle aree trattate a basse concentrazioni (residui) sia per ciò che concerne i loro principi attivi, sia per ciò che concerne i loro metaboliti (prodotti dovuti a trasformazione biochimica), i quali entrano a contatto con l'uomo e gli animali attraverso il consumo di cibi e bevande, che a loro volta possono includere altri prodotti trasformati di origine vegetale e animale.
Tutto ciò contribuisce a rendere ardua se non impossibile l'elaborazione di valutazioni anche complessive e minimamente accettabili del rischio ambientale e sanitario connesso all'uso di tali sostanze, anche nei casi in cui ciò sarebbe utilissimo per ovvie ragioni di salute pubblica e ambientale. Spesso, tra l'altro, le pratiche agricole prevedono di usare in combinazione diverse molecole ad azione biocida. Per tali miscele non si possiedono sufficienti informazioni in merito ai loro possibili effetti sinergici una volta che essi siano penetrati nell'organismo umano e/o animale. Oltretutto, se alcuni composti agiscono nell'organismo secondo meccanismi di tossicità oggi abbastanza noti, per altri composti come i cosiddetti 'endocrine disruptors', il comportamento è assai meno evidente e facile da individuare, per la semplice ragione che il rischio biologico, in questo caso, dipende da elaborate interazioni biochimiche che si verificano nel contesto della rete segnaletica e metabolica dell'organismo.
Per saggiare il rapporto tra pesticidi e malattie a lunga latenza (cancro e altre), sono state condotte numerose revisioni di studi condotti sui lavoratori agricoli. La conoscenza del rischio cancerogeno negli agricoltori, infatti, spesso rappresenta un punto di partenza essenziale per comprendere la rilevanza del problema nella popolazione generale, oltre che per poter generare una o più ipotesi sulle possibili ricadute ambientali in senso più ampio. In generale, gli agricoltori presentano un rischio di tumori più basso rispetto alla popolazione generale, ma oggi è noto che per alcune sedi tumorali il rischio dovuto a esposizione diretta ai pesticidi è decisamente superiore. Negli studi su agricoltori, dunque, sono stati osservati eccessi di rischio per tumori di: labbro, stomaco, pelle, cervello, prostata, tessuti molli, tessuto linfatico ed emopoietico (linfoma non-Hodgkin, linfoma Hodgkin, leucemia, mieloma multiplo). Altre sedi tumorali coinvolte sono risultate le seguenti: polmone, colon, retto, rene e mammella.
Sempre più ampia, inoltre, è la letteratura che evidenzia un'associazione tra esposizione a pesticidi e malattie neurodegenerative (soprattutto in età pediatrica). Numerosi studi hanno indagato il rischio di cancro nei bambini che risulta essere documentato per il linfoma non-Hodgkin. Alcune indagini hanno mostrato che bambini i cui genitori avevano usato pesticidi in contesto domestico (in giardino o su piante di appartamento) avevano un rischio di leucemie più alto: il periodo critico di esposizione era la gravidanza. Inoltre, è stato riscontrato un aumento di tumori cerebrali e renali nei figli di genitori esposti ad antiparassitari durante il lavoro. Fortemente associati all'esposizione a pesticidi sono risultati gli incrementi di rischio per leucemie, linfomi e tumori cerebrali in età pediatrica. Il rischio è risultato maggiore quando l'esposizione materna avveniva nel periodo gestazionale. Il rischio di tumore cerebrale è risultato associato all'uso di pesticidi nel periodo prenatale da parte del padre. Alcune indagini compiute su bambini hanno evidenziato un rischio di leucemie correlato a livelli urinari più elevati di metaboliti di piretroidi.
È bene sottolineare che questi dati riflettono soltanto una parte infinitesima di ciò che è presente nella letteratura scientifica, e che, per ragioni di spazio, vengono qui trascurate in toto le odierne evidenze in materia di tossicità acuta, spesso arbitrariamente sottovalutate, snobbate o eliminate dal quadro composito dei rischi sanitari.
Dalla presa di coscienza di questo quadro poco rassicurante, è nato lo sforzo che come Gruppo Pesticidi di ISDE Italia abbiamo deciso di intraprendere per tentare di chiarire i problemi generati dagli usi della chimica di sintesi in agricoltura.
Come cittadini e come studiosi della relazione tra ambiente ecologico e salute pubblica non possiamo fare altro che adoperarci perché tali sforzi siano sempre accompagnati da una conoscenza chiara e aggiornata di ciò che viene segnalato dalla ricerca scientifica e da un impegno (a nostro vedere ancora più importante) a condividere le informazioni sui rischi ambientali/sanitari con una cittadinanza che ci auguriamo possa diventare sempre più larga e informata.
In particolare, abbiamo deciso di organizzare questo lavoro tenendo distinti tre piani di attività – che per comodità abbiamo qui schematizzato in:
1) attività di interesse scientifico,
2) attività di advocacy,
3) attività di monitoraggio dell'informazione/comunicazione – ben sapendo che ciascuno di essi si integra costantemente con gli altri due.
Con tale impronta abbiamo impostato sia le iniziative che sono state implementate nel corso dell'ultimo anno – il Gruppo Pesticidi è stato formalizzato a Milano a dicembre 2012 – sia le iniziative che verranno sviluppate e attuate in futuro. L'ambizione è quella di incidere sui livelli istituzionali chiamati a discutere di politiche agricole, ambientali e sanitarie, perché l'acquisizione di una consapevolezza più congrua e integrata dei problemi sollevati dal massiccio uso agricolo di molecole tossiche diventi un pre-requisito di ogni decisione di interesse collettivo.

Gli interferenti endocrini, dalla valutazione alla riduzione del rischio

ALBERTO MANTOVANI

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Per corrispondenza:
alberto.mantovani@iss.it

Abstract
Gli Interferenti Endocrini (IE) sono un vasto ed eterogeneo gruppo di sostanze accomunate dalla capacità di alterare la funzionalità del sistema endocrino causando effetti avversi sulla salute, in particolare nell'organismo in via di sviluppo. Nel marzo 2013 il Parlamento Europeo ha adottato una risoluzione che impegna la Commissione Europea all'azione per prevenire i rischi per la salute associati agli IE. L'articolo discute alcuni sviluppi importanti dell'analisi del rischio degli IE qual il ruolo dei test in vitro e degli studi di biomonitoraggio, e soprattutto le strategie per la gestione e comunicazione del rischio.

Parole chiave: test in vitro; REACH; EFSA; principio di sostituzione; biomonitoggio; comunicazione del rischio

■ Introduzione

Gli Interferenti Endocrini (IE) sono un vasto ed eterogeneo gruppo di sostanze accomunate dalla capacità di alterare la funzionalità del sistema endocrino causando effetti avversi sulla salute, in particolare sullo sviluppo prenatale e post-natale e sulla capacità riproduttiva[1], Gli IE comprendono: contaminanti persistenti in grado di bioaccumulare in organismi animali e vegetali; diversi gruppi di pesticidi; sostanze industriali largamente diffuse in prodotti di consumo come il bisfenolo A e gli ftalati; sostanze di origine naturale come la micotossina zearalenone. Gli effetti degli specifici IE sono correlati alle rispettive azioni, ad esempio l'agonismo o antagonismo di recettori nucleari (come il recettore androgeno) o l'interazione con la sintesi od il catabolismo ormonale. Le evidenze scientifiche portano a considerare gli IE come fattori di rischio per molte patologie multifattoriali a base endocrina, in *primis* le patologie riproduttive (infertilità, criptorchidismo, endometriosi, poliabortività, etc.), ma anche alterazioni dello sviluppo nurocomportamentale e, in misura crescente, la predisposizione alla sindrome metabolica e ad a tumori ormono-mediati. Considerando gli IE come un problema di sanità pubblica associato con l'aumentata incidenza di disturbi della salute su base ormonale e per il quale le risposte sono ancora inadeguate, nel marzo 2013 il Parlamento Europeo ha adottato una risoluzione che impegna la Commissione Europea ad adottare criteri scientifici per identificare e valutare gli IE, a ridurre l'esposizione anche aggiornando sostanzialmente le normative vigenti, nonché ad incrementare gli investimenti nella ricerca e a rafforzare il coordinamento ed integrazione fra le attività di monitoraggio e controllo[2]. In questo articolo verranno illustrati, con l'ausilio di qualche esempio, alcuni sviluppi importanti dell'analisi del rischio degli IE quali il ruolo dei test in vitro e degli studi di biomonitoraggio, e soprattutto le strategie per la gestione riduzione del rischio.

■ Identificare gli interferenti endocrini: il ruolo dei test in vitro

Per valutare e gestire i rischi da IE occorre identificare le sostanze che possono avere effetti endocrini "specifici", cioè non secondari ad altri effetti. Pertanto, occorre valutare la capacità degli attuali test tossicologici (in vitro ed in vivo) di identificare gli IE, nonché le priorità per l'eventuale sviluppo di nuovi saggi. Lo sviluppo di batterie di test in vitro potrà permettere una più efficiente protezione del pubblico, permettendo l'identificazione in tempi più brevi di sostanze a rischio, nonché dei loro meccanismi di azione. La tossicità

riproduttiva e dello sviluppo è tuttora riconosciuta come l'aspetto complessivamente più importante gli IE; con i suoi numerosi bersagli e meccanismi di azione, è un'area complessa, ricca di sfide scientifiche nonché prioritaria per l'attuazione del Regolamento Europeo REACH. (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances)[3]. Le nuove strategie sperimentali potrebbero sfruttare le crescenti conoscenze prodotte dalla biologia molecolare, dalla fisiologia dei recettori nucleari ai meccanismi sub-cellulari di tossicità. Un passo in avanti è stato compiuto dal progetto europeo Reprotect[I] (concluso nel 2009), che ha sviluppato un insieme di saggi in vitro per studiare le diverse fasi del ciclo riproduttivo, dai gameti maschili e femminili alla placenta, come possibili componenti di una batteria di test[4]. Gli attuali test, tuttavia, non coprono tutti i bersagli e i meccanismi: vi sono infatti aree importanti di patologie umane correlate ad alterazioni endocrine che non sono adeguatamente considerate in tossicologia. Ad esempio, la funzionalità della prostata è essenziale per la fertilità maschile, ed inoltre si tratta di un tessuto bersaglio di grande importanza per la insorgenza di tumori associati con uno squilibrio degli steroidi; sinora, però, la identificazione di effetti sulla prostata è stata piuttosto trascurata nello sviluppo di test di tossicità sugli IE, nonostante la fisiopatologia della ghiandola sia essenzialmente regolata dal recettore androgeno. Nell'ambito di Reprotect, l'Istituto Superiore di Sanità ha messo a punto un test in vitro su una linea cellulare umana di epitelio della prostata (LNCaP) per l'identificazione di molecole che agiscono sulla funzionalità prostatica; il test trasferisce alla tossicologia un consolidato biomarcatore clinico, la secrezione di PSA (Antigene Prostatico Specifico). Nell'uomo la secrezione di PSA è direttamente regolata dal recettore androgeno, ed è alterata in caso di iperplasia benigna ed adenocarcinoma. Il test è attualmente in grado di discriminare sostanze androgenosimili (aumento marcato della secrezione di PSA, come lo steroide anabolizzante metil-testosterone), ad azione antiandrogena (aumento lieve della secrezione di PSA, come i pesticidi linuron e vinclozolin) e ad azione estrogeno-simile (diminuita secrezione in assenza di citotossicità, come il plasticizzante Bisfenolo A -BPA)[5]. Questo nuovo test, ha quindi trasferito un marcatore clinico "a monte", cioè ai test tossicologici preclinici.

L'apporto dei test in vitro è di fondamentale importanza per lo sviluppo di un nuovo concetto di tossicologia basato sulla comprensione dei meccanismi e non più solo sulla descrizione degli effetti; per rafforzare il ruolo dei test in vitro, occorre comprendere come cambiamenti di marcatori molecolari si possano effettivamente tradurre in un deficit funzionale apprezzabile a livello di organo o tessuto. Nella nostra esperienza, un approccio valido è l'integrazione fra studi tossicologici in vivo sul roditore e modelli in vitro per studiare l'associazione effetti/meccanismi di sostanze problematiche a causa della natura non chiara delle alterazioni indotte, come per gli effetti sullo sviluppo riproduttivo femminile dell'insetticida lindano, mediati dall'interazione con il recettore estrogeno beta[6].

I. Reprotect (http://www.reprotect.eu/) è un Progetto Integrato della Comunità Europea che persegue l'intento di esplorare i più complessi e delicati campi della tossicologia e della tossicità riproduttiva.

Il ruolo del biomonitoraggio

Lo sviluppo di biomarcatori è una componente chiave della prevenzione traslazionale; la capitalizzazione delle nuove conoscenze di biologia e tossicologia molecolare favorisce la messa a punto di tecnologie e strumenti per la sorveglianza sanitaria in grado di fornire segnali precoci sui possibili danni per la salute da esposizioni in atto. L'uso di biomarcatori avrà in futuro un ruolo sempre più importante in campo epidemiologico e anche per definire le relazioni esposizione/effetto nell'essere umano in rapporto al sesso e all'età: importante, a tale proposito, l'uso dei dati di tossicologia sperimentale per caratterizzare i possibili biomarcatori di IE[7]. Il cadmio, di cui è stata riconosciuta l'attività estrogenica in anni recenti, può essere un esempio di applicazione di evidenze sperimentali, nuove e consolidate, all'identificazione di possibili biomarcatori di effetto: gli studi sui meccanismi di tossicità in vitro e in vivo evidenziano due potenziali gruppi di biomarcatori di effetto, rispettivamente associati allo stress ossidativo ed all'attivazione del recettore estrogeno alfa[8].

Il progetto PREVIENI, conclusosi nel dicembre 2011, è un primo esempio di progetto nazionale incentrato sull'uso integrato di biomarcatori di esposizione ed effetto per valutare l'impatto di IE sulla salute riproduttiva; lo studio è stato promosso e finanziato dal Ministero per l'Ambiente, la tutela del territorio e del mare e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità[9]. PREVIENI ha valutato la esposizione agli IE "emergenti", quali i composti perfluorati perfluorotan-sulfonato (PFOS) e acido perfluoro-ittanoico (PFOA), e i plasticizzanti BPA e dietil-esil-ftalato DEHP: si tratta di IE tuttora largamente presenti in prodotti di consumo (ad es., materiali a contatto con alimenti) e diffusi nell'ambiente, ma che ancora non sono oggetto di programmi di sorveglianza e per i quali i dati sull'esposizione umana in Italia sono limitati. I primi risultati pubblicati di PREVIENI riguardano il campione femminile (donne fertili ed infertili di tre aree italiane: metropoli, media città con retroterra agro-industriale, grosso comune rurale) e sono in qualche misura inattesi[10, 11]. La misura dei livelli sierici mostra che vi è una diffusa esposizione interna a composti "non persistenti" come BPA e DEHP, suggerendo un'assunzione ripetuta e continua per vie multiple: l'esposizione a BPA è significativamente più elevata nelle donne infertili. La misura di un pannello di recettori nucleari nei linfociti ha mostrato una espressione marcatamente più elevata nelle donne infertili, in particolare per i recettori estrogeni alfa e beta (ERalfa, ERbeta) e per il recettore androgeno (AR); di notevole interesse il fatto che l'espressione di questi possibili marcatori molecolari di infertilità femminile era correlata direttamente ai livelli sierici di BPA, nonché di DEHP e -limitatamente ad AR- di PFOS. I risultati ottenuti su PFOS e PFOA sono stati oggetto di una valutazione specifica: si tratta di IE persistenti e capaci

di bioaccumulo nelle catene alimentari, anche se non lipofili. I perfluorati alterano le funzioni della tiroide e il metabolismo di steroidi: il PFOS è nettamente più potente di PFOA. Nello studio di PREVIENI la distribuzione dei livelli sierici di PFOS era tipicamente irregolare: solo una minoranza di soggetti presentava livelli ematici misurabili, ma in questi si avevano "picchi" superiori di oltre 20 volte il limite analitico (0,5 ng/g sangue). I risultati di PFOA avevano un andamento analogo, ma complessivamente è un contaminante meno diffuso. Un aspetto di particolare interesse è stata l'esposizione significativamente più alta a PFOS nei soggetti con infertilità associata a patologie endocrine diagnosticate rispetto ai soggetti con infertilità sine causa[12]. Naturalmente, l'analisi e la pubblicazione dei dati di uno studio complesso come PREVIENI sono ancora in corso; i risultati si attendono nel più breve tempo possibile.

■ Gestione e riduzione del rischio

Gestire e ridurre i rischi per la salute derivanti dagli IE richiede un forte legame fra incremento della conoscenza (ricerca/innovazione) ed intervento, sia normativo sia sul territorio[13]. Le criticità vanno dallo sviluppo di metodi per il bio-risanamento di ambienti inquinati, all' aggiornamento e miglioramento delle regolamentazioni (sicurezza alimentare, risposta ai rischi emergenti, sicurezza sul lavoro), ai criteri per applicare il principio di sostituzione promosso da REACH[3]. Quest'ultimo aspetto è importante dal punto di vista scientifico ed etico: la presenza sul mercato di prodotti che possono mettere a repentaglio la salute non è più accettabile ove esistano soluzioni alternative. Un esempio viene dal DEHP, che è tuttora il plasticizzante più ampiamente utilizzato nei dispositivi sanitari in PVC. Tuttavia, il DEHP nel PVC non è completamente stabile e può migrare nella matrice a contatto (ad es., il sangue) in seguito ad un uso prolungato. I neonati prematuri sono particolarmente a rischio, a causa delle loro dimensioni, delle condizioni fisiche e dell'esposizione contemporanea a molteplici dispositivi medici[14]. La ricerca di plasticizzanti alternativi biocompatibili e di bassa tossicità, è andata avanti per anni, ma si è scontrata con la mancanza di decisioni normative verso la presenza di DEHP ed altri ftalati nelle plastiche ad uso medico. Nel 2008 il Comitato Scientifico della Commissione Europea-DG SANCO sui Rischi Nuovi ed Emergenti (SCENIHR) ha ritenuto fondate le preoccupazioni circa l'esposizione al DEHP nei neonati prematuri ed ha inoltre considerato con attenzione otto possibili plasticizzanti alternativi che risultano meno tossici del DEHP nell'animale da laboratorio, raccomandando ulteriori studi sulla migrazione dai dispositivi e sull'efficacia di utilizzo[15].

L'esempio del DEHP sottolinea l'importanza di dare attuazione pratica al principio di sostituzione propugnato dal Regolamento REACH. L'aspetto critico è selezionare i sostituti su solide basi scientifiche: sarebbe infatti esiziale una sostituzione frettolosa di IE i cui rischi sono stati ben indagati, con sostanze che appaiono "a minore rischio" semplicemente perché oggetto di scarsi ed insufficienti studi. Un recentissimo sforzo per mettere a punto una strategia scientifica per la sostituzione di IE è rappresentato dall'avvio del progetto europeo LIFE EDESIA (*Endocrine Dirupters Evaluation and Substitution for Industrial Applications*)[16]: EDESIA sviluppa un sistema integrato in silico (modelli informatici)/*in vitro* (linee cellulari umane) che valuti l'attività di interferenza endocrina delle sostanze selezionate come candidate per la sostituzione di BPA, DEHP e di parabeni, un gruppo di conservanti con potenziale attività estrogenica tuttora utilizzati nei prodotti per la cura personale e negli alimenti. Il progetto ambisce a sviluppare una strategia che dia solide informazioni sulla sicurezza e nel contempo sia vantaggiosa in termini di costi e di tempi.

Nel 2010 il Comitato Nazionale Biosicurezza, Biotecnologie e Scienze della vita[13] ha identificato priorità e obiettivi per una migliore gestione dei rischi associati agli IE: integrazione di diverse filiere di dati nella sorveglianza alimentare ed ambientale, per utilizzarle nella risposta a rischi emergenti; nuove strategie per la sicurezza sul lavoro, integrando monitoraggio mirato, comunicazione del rischio ed innovazione dei processi; nuove strategie per la valutazione e comunicazione del rischio in sicurezza alimentare, considerando sia IE capaci di bioaccumulo non ancora considerati dai programmi di controllo (ad es. PFOS e PFOA), sia le fasce di consumatori più vulnerabili, come la popolazione in età infantile e peripuberale[17,18]; non ultima, l'adeguata (corretta, trasparente e comprensibile) comunicazione ai cittadini. Proprio dall'Italia è partita la prima iniziativa da parte di un ente di governo che ha affrontato l'argomento della comunicazione del rischio al cittadino, andando oltre la semplice informazione dell'esistenza del problema IE. Nell'ottobre 2012 il Ministero dell'Ambiente e per la Tutela del Territorio e del Mare, con la consulenza scientifica dell'Istituto Superiore di Sanità, ha prodotto e diffuso l'opuscolo "*Conosci, riduci, previeni gli interferenti endocrini. Un decalogo per il cittadino*", con l'obiettivo di informare il cittadino su comportamenti da adottare in merito alla possibile esposizione a taluni IE (come BPA, DEHP, PFOS e PFOA) largamente presenti in oggetti di uso quotidiano[19]. La conoscenza delle fonti di esposizione e delle possibili scelte alternative esistenti mette il cittadino in grado di adottare comportamenti consapevoli, riducendo il *rischio hinc et nunc*, in attesa di nuove decisioni normative su queste sostanze. Il decalogo inoltre informa sinteticamente il cittadino, per la prima volta in Italia, su tutte le normative europee vigenti atte a regolare l'utilizzo di ciascun IE considerato.

■ Conclusioni

L'attuale dibattito internazionale sugli IE è incentrato su aspetti, critici quanto ancora controversi, della valutazione del rischio quali i possibili effetti a dosi molto basse, soprattutto in finestre critiche dello sviluppo, e la possibile azione "cocktail" di IE chimicamente diversi ma con analoghi effetti. Su quest'ultimo aspetto l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare – EFSA ha recentemente concluso che un'azione cumulativa è plausibile

per quanto riguarda l'esposizione a pesticidi diversi ma con gli stessi effetti; il possibile impatto di tale azione deve, quindi, essere considerato nella valutazione del rischio[20]. Il consenso scientifico internazionale su una aggiornata valutazione degli IE porterà a nuove strategie per la tutela dell'ambiente, delle filiere alimentari e della salute della generazione presente e di quelle future. È importante, tuttavia, non limitare la propria visione alla ristretta cerchia dei paesi "industrializzati": in molte società con economie emergenti, la crescita produttiva agricola ed industriale con regole e controlli insufficienti (o insufficientemente attuati) può dare luogo a situazioni espositive anche impressionanti, molto più intense di quelle osservabili in Europa[21,22].

Dal punto di vista etico, la ricerca sugli IE ha un ruolo e un interesse che vanno oltre quello scientifico: entrano in gioco la diversa suscettibilità legata all'età ed al genere, ma anche allo status socioeconomico (che condiziona la qualità degli alimenti, del lavoro, dell'ambiente di vita), nonché la necessità di disciplinare produzione, distribuzione e consumo di sostanze, talora utili allo sviluppo materiale (ad es., numerosi pesticidi) anche usando il principio di precauzione in modo coerente: gli IE rappresentano un interessante esempio per l'estensione all'ambito salute del concetto di sviluppo sostenibile[23], attraverso la specifica attenzione verso la tutela della salute delle nuove generazioni.

L'Italia è obiettivamente ancora in ritardo sul problema "IE" rispetto ad altri grandi paesi europei e non, sia sul piano delle risorse che sulle iniziative, nonostante l'impegno di alcuni gruppi scientifici e la crescente attività istituzionale a seguito delle questioni poste dal programma REACH e dagli sviluppi della sicurezza degli alimenti. Gli IE sono una grande questione di valutazione del rischio, tuttora con aspetti emergenti, che richiede un approccio nazionale complessivo, identificando le priorità italiane[13]. Affrontare seriamente il problema IE può essere un'occasione per riportare l'attenzione alla prevenzione primaria, per ridurre i costi sociali delle tante e diffuse patologie su base endocrina e per sviluppare un modello di prevenzione traslazionale che instauri un circolo virtuoso fra ricerca, innovazione, valutazione ed intervento.

Bibliografia

1. Area tematica ISS dedicata agli Interferenti Endocrini (http://www.iss.it/inte)
2. Parlamento europeo (2009-14). Relazione sulla protezione della salute pubblica dagli interferenti endocrini (2012/2066(INI). http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+REPORT+A7-2013-0027+0+DOC+PDF+V0//IT. Commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la sicurezza alimentare. Relatore: Åsa Westlund
3. ECHA European Chemical Agency http://echa.europa.eu/
4. Lorenzetti S, Altieri I, Arabi S, Balduzzi D, Bechi N, Cordelli E, Galli C, Ietta F, Modina SC, Narciso L, Pacchierotti F, Villani P, Galli A, Lazzari G, Luciano AM, Paulesu L, Spanò M, Mantovani A. Innovative non-animal testing strategies for reproductive toxicology: the contribution of Italian partners within the EU project ReProTect. Ann Ist Super Sanità 2011; 47(4):429-443.
5. Lorenzetti S, Marcoccia D, Narciso L, Mantovani A. (2010) Cell viability and PSA secretion assays in LNCaP cells: a tiered in vitro approach to screen chemicals with a prostate-mediated effect on male reproduction within the ReProTect project. Reprod Toxicol. 30(1):25-35.
6. Maranghi F, Rescia M, Macri C, Di Consiglio E, De Angelis G, Testai E, Farini D, De Felici M, Lorenzetti S, Mantovani A. (2007) Lindane may modulate the female reproductive development through the interaction with ER-beta: an in vivo-in vitro approach. Chem Biol Interact. 169:1-14.
7. Mantovani A, Maranghi F, La Rocca C, Tiboni GM, Clementi M. (2008) The role of toxicology to characterize biomarkers for agrochemicals with potential endocrine activities. Reprod Toxicol. 26(1):1-7.
8. La Rocca C, Mantovani A. Gli interferenti endocrini: dagli studi tossicologici alla caratterizzazione di biomarker. Epidemiol Prev 33(3): 59-63.
9. Area tematica ISS dedicata al Progetto PREVIENI (http://www.iss.it/prvn)
10. Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S, Bergamasco B, Stecca L, Mantovani A, Guerranti C, Fanello EL, Perra G, Borghini F, Focardi SE, Moscarini M. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. Gynecol Endocrinol. 2013 29: 444-7.
11. Caserta D, Bordi G, Guerranti C, Fanello EL, Perra G, Borghini F, La Rocca C, Tait S, Bergamasco B, Stecca L, Marci R, Lo Monte G, Soave I, Mantovani A, , Focardi SE, Moscarini M. Correlation of Endocrine Disrupting Chemicals Serum Levels and White Blood Cells Gene Expression of Nuclear Receptors in a Population of Infertile Women. International Journal of Endocrinology, 2013: Epub 2013 Apr 21.
12. La Rocca C, Alessi E, Bergamasco B, Caserta D, Ciardo F, Fanello E, Focardi S, Guerranti C, Stecca L, Moscarini M, Perra G, Tait S, Zaghi C, Mantovani A. Exposure and effective dose biomarkers for perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in infertile subjects: Preliminary results of the PREVIENI project. Int J Hyg Environ Health. 2012 Feb;215(2):206-11.
13. Comitato Nazionale Biosicurezza, Biotecnologie e Scienze della vita. Proposta di Piattaforma Ambiente e Salute. Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini, 2010. http://www.governo.it/biotecnologie/documenti/Documento_Interferenti_Endocrini3.pdf
14. Latini G, Ferri M, Chiellini F. Materials degradation in PVC medical devices, DEHP leaching and neonatal outcomes. Curr Med Chem 2010; 17: 2979-89.
15. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks-SCENIHR. Opinion on the safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk, 2008. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/ committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_014.pdf.
16. Area tematica del sito ISS dedicata al progetto LIFE EDESIA (http://www.iss.it/life)
17. Maranghi F, Baldi F, Mantovani A. (ed.) Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. Rapporti ISTISAN 05/35
18. Fucic A., Mantovani A. Puberty dysregulation and increased risk of disease in adult life: possible modes of action. Reproductive Toxicology 2013 Jun 17. [Epub ahead of print]
19. Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare, Istituto Superiore di Sanità. Conosci, riduci, previeni gli interferenti endocrini. Un decalogo per il cittadino. Roma, 2012. http://www.iss.it/inte/risc/cont.php?id=257&lang=1&tipo=30.
20. European Food Safety Authority. Identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. EFSA Journal 2013;11(7):3293 [131 pp.].
21. Frazzoli C, Orisakwe OE, Dragone R, Mantovani A. (2010) Diagnostic health risk assessment of electronic waste on the general population in developing countries' scenarios. Environmental Impact Assessment. 30, 388-99.
22. Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE (Ed.). "Cameroon-Nigeria-Italy scientific cooperation: veterinary public health and sustainable food safety to promote "one health/one prevention". 2012. Rapporti ISTISAN 12/49.
23. Frazzoli C, Petrini C., Mantovani A. (2009) Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. Annali Ist Sup. Sanita 45(1):65-75.

Dal progetto Life plus "HIA21" un metodo avanzato per la valutazione degli effetti sulla salute dello smaltimento dei rifiuti ad Arezzo.

NUNZIA LINZALONE

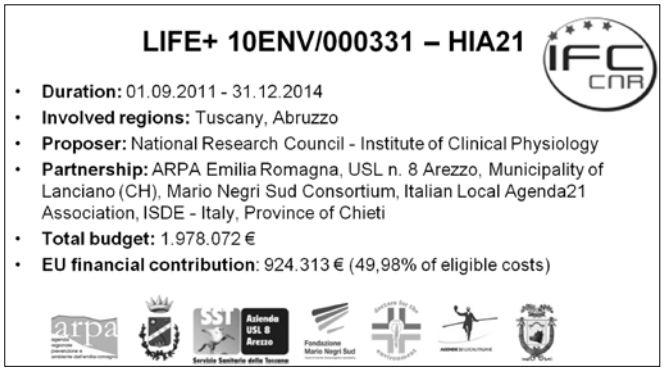
Coordinatore progetto Life plus HIA21
Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Unità di ricerca "Epidemiologia ambientale e Registri di patologia", Pisa

Per corrispondenza:
linunzia@ifc.cnr.it

Il paper è basato sulla relazione presentata nell'ambito del Corso di formazione "Ambiente e Salute" organizzato da ISDE e Ordine dei Medici di Pisa nella sessione "Determinanti ambientali di malattia", svoltosi il 19 settembre 2013 a Pisa.

Introduzione

Lo scopo principale della ricerca epidemiologica è stimare, mediante metodi validati, l'incremento di rischio per la salute attribuibile all'esposizione ad inquinanti, considerando anche le caratteristiche ambientali del territorio e della popolazione esposta. Pertanto, il ruolo che l'epidemiologia ambientale riveste per la prevenzione è poter contribuire a ridurre le cause delle malattie per ottenere una attenuazione dell'effetto in termini di riduzione di incidenza.
Ne consegue che i risultati dell'indagine epidemiologica rivestono interesse per l'applicazione alla programmazione di azioni che, direttamente o indirettamente, mirano a stabilire e mantenere condizioni che minimizzino i pericoli per la salute, ad esempio limitando e rimuovendo la contaminazione nell'ambiente.
Il miglioramento dei protocolli di ricerca e l'inclusione di aspetti di partecipazione e trasparenza sono sempre più considerati fondamentali per il ruolo che l'epidemiologia ambientale ha assunto a supporto dei percorsi decisionali. Soprattutto, tra le aree di azione politica prioritarie a livello europeo, gli aspetti della partecipazione sono particolarmente rilevanti in riferimento alla pianificazione del sistema di gestione dei rifiuti. In tale area di programmazione politica si prevede che l'inclusione di una ampia partecipazione di soggetti interessati sia un pre-requisito alla pianificazione. Gli stakeholder e le comunità appaiono inclusi nel processo di decisione delineato dalla DG Ambiente dalla Comunità Europea nel rapporto "Preparazione di un piano di gestione dei rifiuti " del 2012. Peraltro, già nella direttiva quadro europea sui rifiuti 2008/98/CE si dichiarava che una consultazione dovrebbe essere inclusa in ciascuna delle fasi del processo di pianificazione con l'obiettivo di consentire all'autorità pubblica di prendere decisioni informate.
In questo quadro di indirizzo tracciato dalla Commissione Europea, il programma di cofinanziamento EU Life plus 2010 ha selezionato e finanziato per il triennio 2011-2014, nella sotto azione Environment, Policy & Governance, il progetto HIA21 "Valutazione partecipata degli impatti sanitari, ambientali e socioeconomici derivanti dal trattamento di rifiuti urbani". Il progetto HIA21 affronta la valutazione partecipata degli impatti sanitari, ambientali e socio-economici a partire dall'attuale sistema di gestione dei rifiuti determinato dalle politiche locali in due territori italiani, sotto il coordinamento dell'"Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche insieme con il Consorzio Mario Negri Sud e sei partner locali, attraverso i quali si attua la necessaria integrazione tra componenti di ricerca e rappresentanza territoriale, sia tecnica che istituzionale. (scheda progetto).
In primo luogo, l'obiettivo è delineare un quadro del complessivo sistema di gestione dei rifiuti sui territori di studio, rispettivamente basati su un inceneritore in Toscana ed una discarica in Abruzzo, attraverso la valutazione dei potenziali impatti dei due sistemi di smaltimento. In secondo luogo, il progetto mira a migliorare le conoscenze attraverso attività di monitoraggio e ricerca ed a trasferirle nel processo decisionale per un'azione politica locale informata, coinvolgendo in maniera estesa gli stakeholder esistenti tra cui la cittadinanza.



Scheda progetto

■ Valutazione delle evidenze sugli effetti dello smaltimento dei rifiuti

È comunemente affermato che vivere vicino a discariche ed inceneritori sia causa di un incremento di potenziali rischi per l'ambiente e per la salute delle persone. Ad oggi lo stato dell'arte delle evidenze è inadeguato a stabilire una relazione specifica, ancorché certa, tra processi di smaltimento dei rifiuti ed effetti sulla salute. Molti studi, passati in rassegna da alcuni autori di recente,[1,2] sebbene condotti con rigore dei metodi, forniscono risultati che presentano numerose limitazioni, soprattutto nella definizione dell'esposizione, nella mancanza di informazioni su confondenti rilevanti, nel disegno di studio.

Mattiello et al. (2013) attraverso una revisione sistematica indipendente della letteratura scientifica si pongono l'obiettivo di fornire una lettura affidabile dei risultati sugli effetti sulla salute della gestione dei rifiuti e rispondere così ad un bisogno di conoscenza del pubblico generale e dei decisori. Le conclusioni sullo smaltimento in discarica distinguono i rifiuti speciali, per i quali risultano reali i rischi di anomalie congenite e ricoveri per malattie respiratore e le evidenze mostrano risultati consistenti, dai rifiuti urbani per i quali è ragionevole ritenere che la corretta gestione non porti ad incremento del rischio per tali esiti. In questo caso gli studi primari sono pochi. Per gli inceneritori si conferma la pericolosità per la salute di quelli di vecchia generazione mentre l'analisi di inceneritori che hanno adottato le nuove tecnologie indica un cambiamento in senso migliorativo e rassicurante.

In concreto, la rassegna attribuisce un livello di evidenza ai risultati degli studi primari analizzati identificando due categorie possibili: limitata e inadeguata (Tabella 1). Tralasciando le evidenze inadeguate, per gli inceneritori le evidenze sono limitate per "tutti i tumori" ed in particolare per il sarcoma del tessuto molle, ma anche ed in particolare i difetti oro facciali e del tratto urogenitale. Per le discariche si confermano evidenze limitate per "tutti i difetti congeniti e i disordini riproduttivi" e nello specifico per i difetti del tubo neurale. Inoltre, le evidenze sono limitate anche per il basso peso alla nascita e per le malattie ed i disturbi respiratori (per questi ultimi solo su siti che trattano rifiuti industriali).

Gli autori concludono affermando il permanere di una difficoltà di interpretazione dei dati dagli studi primari. Il disegno di studio insufficiente adottato negli studi pone alcune limitazioni principali a carico di: misura dell'esposizione, definizione dell'esito, controllo dei potenziali confondenti. A tali oggettive limitazioni si aggiunge la difficoltà di interpretazione causata da una scarsa gestione della comunicazione dei rischi, da una alterata percezione dei rischi e da interessi divergenti che agiscono allontanando l'attenzione dal tema centrale della salute pubblica.

Confrontiamo questi risultati con quanto si ottiene con un approccio diverso, quello della "Risk Analysis" applicata alla valutazione degli effetti di impianti di combustione dei rifiuti. Il protocollo US EPA[3] consente di computare il rischio di eventi cancerogeni e non cancerogeni per l'esposizione ad impianti di combustione dei rifiuti pericolosi. Nel calcolo si utilizza la misura di una lunga lista di contaminanti di potenziale interesse e ne definisce le caratteristiche di dispersione. Infine include nella valutazione i percorsi di esposizione per diversi tipi di recettori. La rassegna di Ollson e collaboratori[4], appena pubblicata, analizza i rischi sanitari stimati per un impianto di combustione dei rifiuti urbani con recupero di energia e passa in rassegna diversi studi finalizzati alla valutazione degli impatti ambientali. Nelle conclusioni

Evaluation of the evidence according to IARC criteria for evaluated diseases

Health effect	Level of evidence	
	Landfills	Incinerators
All cancers	Inadequate	Limited
Stomach	Inadequate	Inadequate
Colorectal	Inadequate	Inadequate
Liver	Inadequate	Inadequate
Larynx	Inadequate	Inadequate
Lung	Inadequate	Inadequate
Soft tissues sarcoma	Inadequate	Limited
Kidney	Inadequate	Inadequate
Bladder	Inadequate	Inadequate
Lymphomas	Inadequate	Inadequate
Leukemia	Inadequate	Inadequate
Brain	Inadequate	Inadequate
Children's cancers	Inadequate	Inadequate
Other cancers	Inadequate	Inadequate
All birth defects and reproductive disorders	Limited	Limited
Neural tube defects	Limited	Inadequate
Orofacial defects	Inadequate	Limited
Genitourinary tract defects	Limited	Limited
Abdominal wall defects	Inadequate	Inadequate
Gastrointestinal defects	Inadequate	Inadequate
Cardiac defects	Inadequate	Inadequate
Low birth weight	Limited	Inadequate
Respiratory diseases or symptoms	Limited[a]	Inadequate
Cardiovascular diseases	Inadequate	Inadequate
Skin diseases	Inadequate	Inadequate

[a] Data confined to industrial waste

Tabella 1. *Valutazione delle evidenze in accordo con i criteri definiti dalla IARC per le patologie valutate. (Fonte: Mattiello et al., 2014)*

gli autori evidenziano che diversi programmi di ricerca e monitoraggio portano a ritenere improbabile la pericolosità per la salute umana e l'ambiente di impianti di smaltimento dei rifiuti con recupero energetico dovendo conformarsi alle stringenti lineeguida sulle emissioni ed adottare moderni sistemi di controllo[5-10].

■ Indicazioni per un cambio di paradigma negli studi di epidemiologia ambientale. Lo studio di coorte nel progetto Life HIA21.

L'epidemiologia ambientale studia gli effetti sulla salute di esposizioni ambientali a livello della popolazione. La natura dell'esposizione ambientale, caratterizzata da una contaminazione costante di diverse sostanze a bassi livelli, implica che il rischio da stimare sia generalmente basso e che le patologie potenzialmente correlabili abbiano una eziologia multifattoriale, cioè non ascrivibile direttamente ad una causa nota. D'altro canto essa implica anche che la popolazione esposta possa essere di dimensione rilevante e determinare un carico di malattia rilevante. Dunque, la strada che l'epidemiologia ambientale si trova a dover percorrere è volta all'approfondimento di un problema di metodo e di un problema di salute pubblica. Questo è quanto appare anche da una recente pubblicazione che ripercorre le tappe evolutive del disegno di studio dell'epidemiologia ambientale[11]. L'obiettivo degli autori è di evidenziare come è possibile ridurre la misclassificazione dell'esposizione, causa dell'inconsistenza dei risultati riportati in letteratura, e migliorare l'accuratezza nell'attribuzione dell'esposizione a fonti diverse, causa di conflitti ambientali dai risvolti etici e sociali.
Attraverso l'analisi di 41 studi su inceneritori, pubblicati dal 1984 al 2013, viene proposta una classificazione degli approcci di valutazione dell'esposizione. Appare evidente la mancanza di un approccio univoco poiché i metodi utilizzati nell'arco di tempo studiato sono tra loro diversi. Tuttavia, a partire dal 2003 i metodi di analisi si orientano verso l'utilizzo di modelli di dispersione per la valutazione dell'esposizione, combinato con l'attribuzione dell'indirizzo di residenza della popolazione in studio e la considerazione della variabilità dell'esposizione nel tempo, sia riferita alla residenza dei soggetti che alla fonte emissiva. Infine, il confronto tra gli studi ha mostrato una variabilità elevata tra i fattori di analisi giustificando l'impossibilità di produrre una meta-analisi per il calcolo di stime del rischio riassuntive.
Alla luce dell'analisi di Cordioli et al., lo studio Life "HIA21" avviato a settembre 2011 e tuttora in corso, utilizza il metodo più avanzato per stima dei rischi di una coorte di residenti esposti alle ricadute dell'inceneritore localizzato nell'area di San Zeno ad Arezzo. Un confronto con le classi di metodo identificate dal suddetto autore è riportato in Figura 1. In particolare, nello studio HIA21 viene costruito il profilo di esposizione ambientale agli inquinanti per ciascun soggetto lungo un decennio di storia residenziale individuale, ricostruita mediante associazione delle anagrafi comunali con le schede di mortalità e di ricovero ospedaliero (dei comuni di Arezzo e Civitella in val di Chiana). Infine, i rischi vengono calcolati confrontando le classi più elevate di esposizione con la classe più bassa, presa come confronto, tenendo in considerazione anche lo stato socio-economico delle persone. Alcuni limiti riconoscibili nell'impostazione sono dovuti all'utilizzo del dato ambientale non dinamico e all'assenza di informazioni su altre esposizioni (occupazione, caldaie, direttrici di traffico).
Una coorte di popolazione residente nei comuni di Arezzo e Civitella in val di Chiana è stata identificata per effettuare una valutazione degli effetti sulla salute associabili alle emissioni prodotte dall'inceneritore di Arezzo, in località San Zeno, tenendo conto delle altre fonti presenti nell'area (impianti industriali in S. Zeno[I], Chimet, Del Tongo, Pavimental, Romana Màceri e autostrada A1) e dei fattori socioeconomici. Il processo di identificazione della popolazione in studio, a partire da un'area di interesse di 12X12 Km (nds.: quella identificata dai precedenti studi di modellistica ambientale condotti nell'area[12,13]) per la quale erano disponibili le mappe di distribuzione di inquinanti al suolo (PM10 e Cadmio), ha richiesto la georeferenziazione delle residenze attraverso un likage con le anagrafi comunali. Circa il 30% dei civici di Arezzo e l'80% dei civici di Civitella risultano inclusi nello studio. La coorte in complesso risulta costante negli anni in studio, dal 2000 al 2010, ed è rappresentata per circa l'80% dai residenti di Arezzo e dal restante 20% da quelli di Civitella (Figura 2). Ad ogni civico è quindi stata attribuita una esposizione relativa a ciascuna sorgente considerata. Dalla identificazione della coorte è stato possibile calcolare esattamente gli anni persona e ricostruire la storia residenziale, attribuendo l'esposizione storica alla fonte principale in studio, agli altri fattori di esposizione, a fattori confondenti di natura socio-economica. Nello studio HIA21 l'esposizione per ciascun soggetto viene attribuita per gli anni effettivi di residenza presso ciascun codice civico e porta ad una dose cumulata individuale.

Lo studio riguarda tutti i ricoveri e la mortalità dei soggetti inclusi nella coorte. I primi risultati sui ricoveri, presentati al Forum di progetto l'11 novembre 2013 ad Arezzo (disponibili al sito del progetto www.hia21.eu), sono ancora preliminari sia perché non sono state effettuate tutte le analisi previste, sia perché gli eventi sanitari emersi devono essere localizzati sul territorio e caratterizzati, ad esempio precisando la classe di età dei soggetti interessati. Tuttavia le analisi svolte hanno evidenziato alcuni elementi importanti ed in particolare che le esposizioni alle diverse fonti devono essere considerate in modo complessivo ai fini della comprensione della relazione tra esposizione cumulativa nel tempo e effetti sulla salute; che le stime di rischio ottenute hanno prevalentemente valore indicativo di un potenziale rischio e non di associazioni causa-effetto conclamate; che tra le numerose analisi effettuate emergono alcuni elementi per i quali occorre precisare il ruolo delle diverse esposizioni (inceneritore ed altre fonti emissi-

I. Si tratta degli impianti di affinazione delle ditte Safimet, Sicam e Cabro.

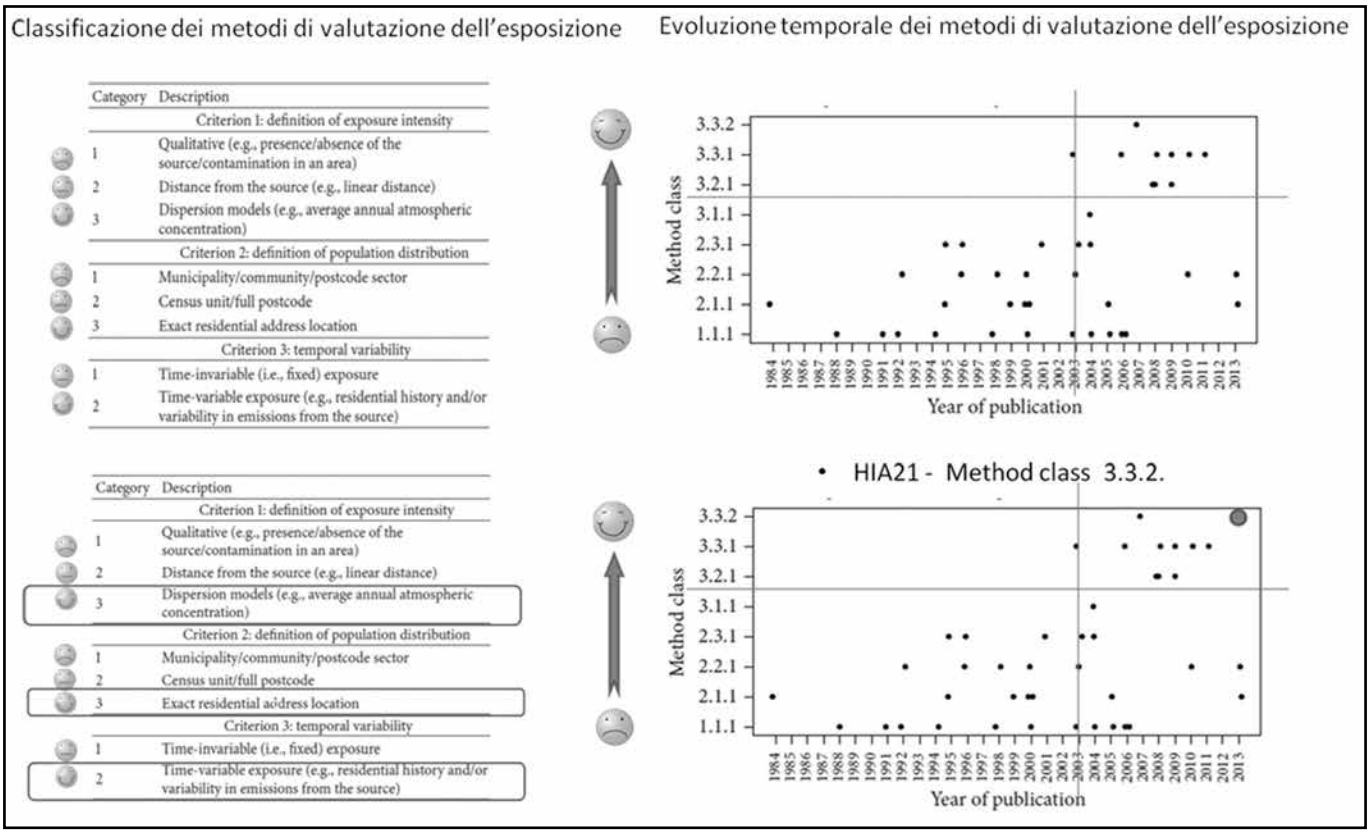


Figura 1. *Il metodo di valutazione dell'esposizione nel progetto HIA21 (blocchi e pallino rossi) a confronto con l'evoluzione temporale dei metodi. L'ultimo decennio è identificato dal quadrante in alto a destra dei grafici (modificato da: Cordioli M. et al, 2013).*

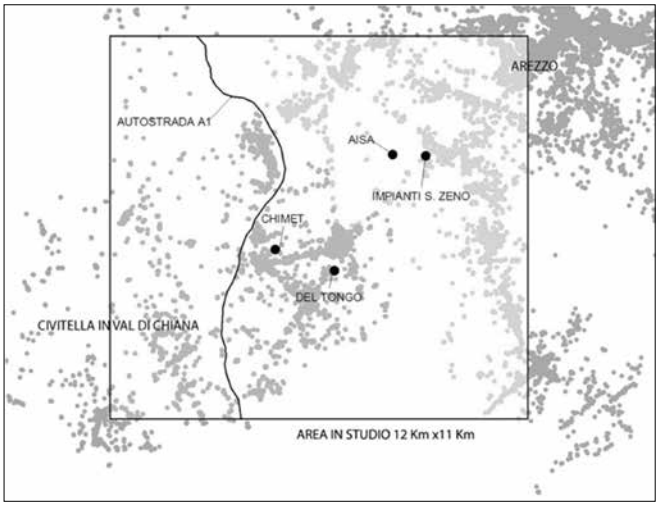


Figura 2. *L'area in studio, delimitata dal quadrato, include altre sorgenti di inquinamento oltre all'inceneritore gestito da AISA. I civici dei residenti inclusi nella coorte sono stati georeferenziati e localizzati nel territorio. Nella mappa sono rappresentati in celeste i residenti di Arezzo e in blu quelli di Civitella (la mappa e l'elaborazione dei dati è a cura di F.Minichilli*).*

ve); infine che segnali statisticamente significativi sono emersi per le malattie cardiovascolari per i soli maschi e per le malattie respiratorie acute per le sole femmine, osservazione che implica la necessità di un approfondimento per comprendere le differenze tra maschi e femmine (Tabella 2).

■ Salute pubblica e politiche locali sullo smaltimento dei rifiuti

È stato evidenziato dalla discussione accademica che per quanto attiene i problemi di salute pubblica, questi possono giovarsi della migliore definizione del protocollo di studio epidemiologico, tale da includere maggiori conoscenze su dimensioni degli inceneritori e misura accurata di nano-particolato, ulteriori indicatori sanitari che qualificano lo stato di salute complessivo (come sintomi respiratori, disturbi, condizioni correlate a stress)[11]. Tuttavia, molto deve essere ancora fatto perché gli interventi di salute pubblica non prescindano da una associazione della presenza di discariche ed impianti di incenerimento con la qualità della vita. Le policy nel settore dei rifiuti devono necessariamente ampliare la portata delle valutazioni considerando aspetti di disuguaglianze di salute e le trasformazioni delle condizioni sociali poiché indirettamente connessi alla salute fisica e mentale. In particolare la valutazione integrata degli impatti sulla salute è lo strumento che, per sua stessa natura, risponde alla necessità di sviluppare una pianificazione delle scelte a carattere multisettoriale e caso-specifico che favorisca la partecipazione delle comunità e sia finalizzata a migliorare la riuscita degli interventi di prevenzione primaria.

Nello specifico, poiché è stato evidenziato che l'opposizione sociale è uno dei principali problemi nella localizzazione di un impianto di trattamento dei rifiuti anche quando il funzionamento rispetta i limiti imposti[14]

CAUSA RICOVERO	SESSO	TREND (s./n.s.)	AISA	SAN ZENO	AUTOSTRADA
Malattie cardiovascolari	M	s. al limite	x	x	x
Respiratorie	F	n.s.	x		x
Respiratorie acute	F	s.	x		
Leucemie	M, F	n.s.			
Linfoma non Hodgkin	F	n.s.	x		

Legenda:
TREND:
s.= statisticamente significativo con probabilità di errore < 5%;
n.s.= statisticamente non significativo;
X = coinvolgimento della fonte di emissione nella stima del rischio.
Nota: classi 1,2,3,4 di AISA sono in ordine crescente dalla meno esposta alla più esposta.

Tabella 2. *Risultati preliminari dei ricoveri nella coorte dello studio HIA21 (la tabella e l'elaborazione dei dati sono a cura di: F. Minichilli, M. Santoro & F. Bianchi*).*
**Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Unità di ricerca Epidemiologia ambientale e Registri di patologia, Pisa.*

l'integrazione delle valutazioni deve avvenire nella fase di progettazione/pianificazione (quando si pone la scelta tra alternative) e le scelte non solo devono essere ambientalmente sostenibili ma anche socialmente accettabili (operando una valutazione di impatti positivi e negativi). La difficoltà di rendere operative queste indicazioni, peraltro condivise e già promosse in area europea, dipende dalla complessità della decisione politica che include la valutazione di aspetti tecnici, economici, ambientali, sociali ma anche la considerazione di obiettivi multipli e contraddittori ed alternative disponibili. Tale difficoltà largamente riconosciuta ha portato alla iniziale ricerca di metodi trasparenti di supporto alla decisione[15] come anche di strumenti che raccolgono e indicano criteri prioritari non contraddittori tra gli stakeholder per perseguire sia obiettivi tecnici che sociali[16]. Il ricorso all'epidemiologia ambientale sempre più è inteso come strumento che aiuta a raccomandare interventi di prevenzione della salute e non come strumento analitico-descrittivo per conoscere.

■ Conclusioni

La sperimentazione del modello di VIS in HIA21 integra le conoscenze scientifiche e le valutazioni extrascientifiche effettuate da stakeholder e comunità nei processi decisionali locali relativi alla gestione dei rifiuti per contribuire alla loro istruttoria.
I siti scelti come casi studio, rappresentativi di due sistemi di smaltimento controversi e spesso contrapposti, sono peraltro emblematici di molte difficoltà ed ostacoli che il processo di decisione in tale settore di azione si trova a dover fronteggiare. I risultati complessivi del progetto, in termini di validità dei protocolli adottati e della loro efficacia, si attendono per la fine del 2014 dopo l'implementazione delle raccomandazioni ai decisori, in modo da poter effettuare una valutazione del percorso svolto nel triennio di lavoro. Durante il 2014 sono previste: la conclusione delle attività di valutazione degli impatti nei tre settori di studio –salute, ambiente, indicatori socioeconomici-; la redazione delle raccomandazioni ai decisori ed alle parti interessate alla gestione del sistema di smaltimento; il monitoraggio dell'implementazione degli interventi e dei cambiamenti introdotti da questi. Inoltre il progetto prevede il continuativo monitoraggio da parte della Commissione Europee della conformità del progetto agli obiettivi previsti e il mantenimento costante delle comunicazioni con essa.

Bibliografia

1. Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA, Forastiere F. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. Environ Health. 2009 Dec 23;8:60.
2. Mattiello A, Chiodini P, Bianco E, Forgione N, Flammia I, Gallo C, Pizzuti R, Panico S. Health effects associated with the disposal of solid waste in landfills and incinerators in populations living in surrounding areas: a systematic review. Int J Public Health. 2013 Oct;58(5):725-35.
3. US EPA (United States Environmental Protection Agency). Human Health Risk Assessment Protocol for Hazardous Waste Combustion Facilities (HHRAP). Washington, DC: US EPA Office of Solid Waste; 2005.
4. Ollson CA, Knopper LD, Whitfield Aslund ML, Jayasinghe R. Site specific risk assessment of an energy-from-waste thermal treatment facility in Durham Region, Ontario, Canada. Part A: Human health risk assessment. Sci Total Environ. 2014 Jan 1;466-467:345-56.
5. Bordonaba JG, Vilavert L, Nadal M, Schuhmacher M, Domingo JL. Monitoring environmental levels of trace elements near a hazardous waste incinerator human health risks after a decade of regular operations. Biol Trace Elem Res 2011;144:1419–29.
6. Morselli L, Passarini F, Piccari L, Vassura I, Bernardi E. Risk assessment applied to air emissions from a medium-sized Italian MSW incinerator. Waste Manag Res 2011;29: 48–56.
7. Rovira J, Mari M, Nadal M, Schuhmacher M, Domingo JL. Environmental monitoring of metals, PCDD/Fs and PCBs as a complementary tool of biological surveillance to assess human health risks. Chemosphere 2010;80:1183–9.
8. Cangialosi F, Intini G, Liberti L, Notarnicola M, Stellacci P. Health risk assessment of air emissions from a municipal solid waste incineration plant - A case study. Waste Manag 2008;28:885–95.
9. Lee SJ, Choi SD, Jin GZ, Oh JE, Chang YS, Shin SK. Assessment of PCDD/F risk after implementation of emission reduction at a MSWI. Chemosphere 2007;68:856–63.
10. Schuhmacher M, Domingo JL. Long-term study of environmental levels of dioxins and furans in the vicinity of a municipal solid waste incinerator. Environ Int 2006;32: 397–404.
11. Cordioli M, Ranzi A, De Leo GA, Lauriola P. A review of exposure assessment methods in epidemiological studies on incinerators. J Environ Public Health. 2013;2013:129470.
12. Giambini, Corti. Studio di modellistica di dispersione di microinquinanti nel territorio circostante l'impianto CHIMET. Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione dell'Università di Siena, 2009.
13. Giovannini F. Studio integrativo sulle ricadute di inquinanti atmosferici nell'area di San Zeno - Relazione finale, dicembre 2011. Dipartimento di modellistica previsionale, ARPAT Firenze.
14. Colebrook M and Sicilia J. Undesirable facility location problems on multicriteria networks. Computers and Operations Research, 34(5):1491-1514, May 2007.
15. Aragonés-Beltrán P, Pastor-Ferrando JP, García-García F, Pascual-Agulló A. An Analytic Network Process approach for siting a municipal solid waste plant in the Metropolitan Area of Valencia (Spain). J Environ Manage. 2010 May;91(5):1071-86.
16. De Feo G, De Gisi S. Using an innovative criteria weighting tool for stakeholders involvement to rank MSW facility sites with the AHP. Waste Manag. 2010 Nov;30(11):2370-82.

Endocrinopatie da esposizione ambientale Take Home Messages

AGOSTINO DI CIAULA

U.O. Medicina Interna P.O. Bisceglie – ASL BAT
Referente Regionale per la Puglia di ISDE Italia

Per corrispondenza:
agostinodiciaula@tiscali.it

Abstract
L'interesse della letteratura scientifica internazionale per le alterazioni endocrine da cause ambientali è in continuo incremento e i cosiddetti "interferenti endocrini" noti (sostanze chimiche dotate di attività interferente con il sistema endocrino a diversi livelli) sono passati, negli ultimi dieci anni, da circa una decina a oltre 800. L'interesse è orientato da un lato ai "target" più noti di queste sostanze (tiroide e ormoni sessuali), dall'altro a effetti endocrino-metabolici quali soprattutto l'obesità e l'insulino-resistenza, soprattutto in età pediatrica-giovanile. Aspetto rilevante è quello della trasmissione transgenerazionale degli interferenti endocrini (superano la barriera placentare) e la loro capacità di indurre nel feto alterazioni epigenetiche (modificazioni dell'espressione del DNA, in assenza di alterazioni della sequenza genica) che possono manifestarsi in forma clinica in età adulta. Nonostante le robuste evidenze scientifiche, la normativa vigente è in questo momento del tutto inefficace nella tutela della salute umana dai rischi degli interferenti endocrini, sostanze con enorme diffusione ambientale.

Parole chiave: interferenti endocrini, endocrinopatie, inquinamento, ambiente, epigenetica

■ Introduzione

Gli interferenti endocrini ("endocrine disruptors") rientrano in un vasto gruppo di sostanze chimiche (nella maggior parte dei casi di origine artificiale) ampiamente diffuse nell'ambiente e in grado di interferire a vario livello e con diversi meccanismi (effetto ormono-mimetico, agonismo/antagonismo/blocco recettoriale, sintesi, secrezione, trasporto, catabolismo ormonale) sul sistema endocrino.
Gli effetti di queste sostanze influenzano negativamente diverse funzioni vitali quali la riproduzione, lo sviluppo e la crescita, il metabolismo, il comportamento.
A causa delle loro particolari caratteristiche chimico-fisiche sono persistenti nell'ambiente, possono essere trasmesse con la catena alimentare e possono indurre bioaccumulo e biomagnificazione, con conseguenze anche di tipo cancerogeno/mutageno.
Sono inoltre trasmissibili per via transplacentare e attraverso il latte materno, con conseguenze rilevanti già in epoca peri-natale.
Obiettivo del presente lavoro è analizzare criticamente le linee generali di sviluppo della più recente letteratura internazionale su questo argomento, cercando di identificare i più rilevanti "Take-Home Messages".

■ Metodi

L'analisi è stata condotta utilizzando il database "PubMed" (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) e le parole chiave "endocrine disruptors".

■ Risultati

Gli articoli pubblicati in letteratura internazionale sui rapporti tra sostanze chimiche presenti nell'ambiente ed endocrinopatie, sono aumentati in modo esponenziale negli ultimi dieci anni, passando da circa 100 pubblicazioni nel 2002, a circa 700 nel 2012.
Nel 2002, gli interferenti endocrini noti si potevano contare sulle dita di una mano (diossine, PCB, DDT, HCH, HCB). In questo momento, invece, sono state riconosciute e descritte circa 800 sostanze chimiche diverse dotate di attività interferente con il sistema endocrino

umano a diversi livelli.
L'attuale interesse scientifico degli endocrinologi per questo tema è dimostrato da una serie di editoriali sugli interferenti endocrini, pubblicati sul numero di Ottobre 2013 di "The Lancet Diabetes & Endocrinology"[1-3], nei quali si parla, tra l'altro, di "una tempesta" che coinvolge "le due coste dell'Atlantico" e che coinvolge "tossicologi ed endocrinologi" in una discussione sul modo migliore di "trattare la minaccia proveniente da sostanze chimiche che possono interferire con il sistema endocrino".
Questo crescente interesse della ricerca e della clinica sugli interferenti endocrini di certo comporterà, in un futuro più o meno prossimo, importanti conseguenze nella routine lavorativa di endocrinologi, internisti, medici del lavoro, pediatri, oncologi, epidemiologi e di molte altre categorie professionali in ambito medico.
Una parte della ricerca è ancora orientata agli effetti degli interferenti endocrini su quelli che sono considerati i "target" classici: tiroide e ormoni sessuali. Un'altra crescente parte, invece, è concretamente orientata a effetti di tipo endocrino-metabolico quali soprattutto l'obesità e l'insulino-resistenza.
In bambini in età scolare, ad esempio, è stata dimostrata una associazione significativa tra la concentrazione di Bisfenolo-A (BPA, uno dei più noti interferenti endocrini) nelle urine e il rischio (più che raddoppiato) di obesità giovanile[4].
Allo stesso modo, è stata dimostrata in età pediatrica una importante correlazione tra l'esposizione a lungo termine a inquinanti atmosferici (NO2, particolato) e insulino-resistenza[5], anche a concentrazioni di inquinanti di molto inferiori a quelle consentite dalla normativa vigente.
È d'altra parte da tempo noto il ruolo del particolato fine nell'incremento della mortalità per diabete che, come è stato recentemente dimostrato, aumenta di 1,49 volte per ogni incremento di 10µg/m3 delle concentrazioni atmosferiche di PM2.5 , e persiste per concentrazioni inferiori a 5µg/m3[6].
Questo potrebbe spiegare, almeno in parte, l'esistenza di eccessi di mortalità per diabete in aree caratterizzate da un consistente carico di inquinanti, come ad esempio, in Puglia (dati dell'Osservatorio Epidemiologico Internazionale), l'area di Taranto (caratterizzata soprattutto da inquinamento da fonti industriali) e quella della Daunia nella quale, negli ultimi anni, all'utilizzo di pesticidi si sta sommando un carico progressivamente crescente di inquinamento da fonti industriali.
Altro aspetto rilevante è quello della trasmissione transgenerazionale.
Gli interferenti endocrini, infatti, sono in grado di superare la barriera placentare e di determinare conseguenze patologiche nei feti.
Anche in questo caso, alle già note conseguenze di tipo malformativo (soprattutto a carico dell'apparato genitale,[7-10]), si stanno aggiungendo evidenze di tipo nutrizionale-metabolico, come l'associazione con l'obesità infantile. È stato, ad esempio, recentemente dimostrato come l'esposizione in gravidanza delle madri a idrocarburi policiclici aromatici determini, in modo crescente a seconda dell'esposizione prenatale, insorgenza di obesità nei figli[11].
Sono questi i motivi per i quali, in uno dei già citati editoriali pubblicati nel numero di ottobre di "The Lancet Diabetes & Endocrinology", si sottolinea come l'applicazione del "principio di precauzione dovrebbe forse essere più generosa per i feti e per altre popolazioni a più alto rischio potenziale".
Di certo, la presenza documentata di endocrinopatie da interferenti endocrini in età pediatrica evidenzia l'importanza dell'inizio dell'esposizione già in utero, in epoca pre-natale.
Uno dei principali meccanismi fisiopatologici di determinazione del danno da interferenti endocrini è sicuramente quello delle alterazioni epigenetiche (soprattutto modificazioni degli istoni, metilazione del DNA, micro-RNA non codificanti) indotte da cause ambientali. Queste alterano l'espressione del genoma senza modificare la sequenza dei geni, e rendono possibile una vera e propria "riprogrammazione fetale", predeterminando la comparsa di varie condizioni patologiche che si renderanno clinicamente evidenti solo in età adulta.
È questo il possibile motivo, ad esempio, della presenza di alterazioni tiroidee e di ridotta tolleranza glucidica in un gruppo di giovani adulti (età 21-35 anni) esposti a inquinanti organici clorurati in epoca pre- e perinatale[12].
Le alterazioni epigenetiche determinano dunque un completo sovvertimento dei vecchi canoni epidemiologici, secondo i quali conta solo il numero e il tipo di patologie in persone direttamente esposte. È infatti ormai evidente che l'esposizione "qui e ora" è in grado di generare conseguenze patologiche nella generazione successiva (figli) a quella esposta (come ampiamente dimostrato da studi umani e in modelli animali) o addirittura, nel caso in cui il "target" siano le cellule germinali del feto, nella seconda generazione (nipoti).

■ Conclusioni

Nonostante l'ampio interesse della ricerca e le continue e convincenti evidenze scientifiche che caratterizzano gli interferenti endocrini come un pericolo attuale e crescente, la legislazione vigente a livello nazionale e internazionale e le agenzie di protezione sanitaria e ambientale non sono assolutamente in grado di proteggere la salute pubblica da questi rischi.
Molte di queste sostanze, infatti, pur essendo ampiamente riconosciute come dannose, sono di uso corrente o, come nel caso di molti inquinanti emessi principalmente da impianti industriali che prevedono processi di combustione, hanno limiti non "calibrati" sulla tutela della salute umana o, addirittura (ad es. i PCB), non sono neanche normati.
È dunque indispensabile che la ricerca orienti l'identificazione di priorità di tutela sanitaria e gli obiettivi per la valutazione del rischio, anche attraverso una radicale revisione della normativa vigente.

Bibliografia

1 Editorial. EDCs: negotiating the precautionary principle. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2013;1:79

2 Holmes D. Endocrine disruptors cause toxic fallout. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2013;1:93-4.

3 Van den Berg M and Sly PD. Protecting the human fetus against effects of bisphenol A. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2013;1:87-9.

4 Li DK, Miao M, Zhou Z, Wu C, Shi H, Liu X et al. Urine bisphenol-A level in relation to obesity and overweight in school-age children. PloS one 2013;8:e65399.

5 Thiering E, Cyrys J, Kratzsch J, Meisinger C, Hoffmann B, Berdel D et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISAplus birth cohorts. Diabetologia 2013;56:1696-704.

6 Brook RD, Cakmak S, Turner MC, Brook JR, Crouse DL, Peters PA et al. Long-term fine particulate matter exposure and mortality from diabetes in Canada. Diabetes care 2013;36:3313-20.

7 Morales-Suarez-Varela MM, Toft GV, Jensen MS, Ramlau-Hansen C, Kaerlev L, Thulstrup AM et al. Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study. Environmental health : a global access science source 2011;10:3.

8 Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. International journal of andrology 2012;35:253-64.

9 Nassar N, Abeywardana P, Barker A and Bower C. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. Occupational and environmental medicine 2010;67:585-9.

10 Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daures JP et al. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. Human reproduction 2011;26:3155-62.

11 Rundle A, Hoepner L, Hassoun A, Oberfield S, Freyer G, Holmes D et al. Association of childhood obesity with maternal exposure to ambient air polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy. American journal of epidemiology 2012;175:1163-72.

12 Langer P, Kocan A, Tajtakova M, Koska J, Radikova Z, Ksinantova L et al. Increased thyroid volume, prevalence of thyroid antibodies and impaired fasting glucose in young adults from organochlorine cocktail polluted area: outcome of transgenerational transmission? Chemosphere 2008;73:1145-50.

L'abusivismo in campo medico odontoiatrico

ALBERTO CINELLI

Odontoiatra e componente Commissione Odontoiatri di Arezzo

Per corrispondenza:
2cnl@studiocinelli.f2n.it

In data 26/10/2013 si è svolto presso la sala della Borsa Merci di Arezzo il convegno sull'abusivismo in campo medico-odontoiatrico fortemente voluto e organizzato dall'Ordine dei Medici di Arezzo nella figura del presidente Dr. Lorenzo Droandi e della commissione odontoiatrica presieduta dal Dr. Giovacchino Raspini.

Il tema del convegno ha affrontato un problema estremamente diffuso come quello dell'abuso della professione medica, particolarmente evidente in odontoiatria, dove si calcola che, su circa 50000 esercenti la professione, vi siano 15000 che la svolgono senza alcun titolo. Evidenti i rischi e il danno procurato ai pazienti nonché il danno economico per lo Stato dovuto all'evasione fiscale.
L'oggetto del convegno è stato incentrato sulla modifica dell'art. 348 relativamente alla necessità di inasprimento della pena, al momento del tutto inadeguata a costituire un deterrente in quanto essa, comminata alla fine dell'iter giudiziario si aggira sui 700 Euro circa.
Sono intervenuti al convegno relatori di alto livello tra cui, citando in ordine sparso, il Dr. Renzo presidente nazionale CAO il quale ha illustrato i vari aspetti dell'abusivismo medico-odontoiatrico sottolineando l'aiuto che la CAO offre al Ministero della Salute per contrastare il fenomeno. Interessante l'istituzione di percorsi formativi per giovani medici tali da insegnare loro un corretto approccio, anche deontologico, alla professione.
Presenti anche i Senatori G. Marinello e L. Barani relatori del disegno di legge per la modifica dell'art. 348 che hanno aggiornato la platea sullo stato attuale dell'iter legislativo. Il Comandante F. Verzola e il LGT A. Barrasso del comando NAS di Firenze hanno illustrato i metodi di indagine per accertare il reato e i relativi costi per lo Stato assolutamente non coperti dalle sanzioni comminate in caso di condanna degli imputati.
Al comando NAS di Firenze è andato un particolare ringraziamento per la collaborazione prestata agli ordini provinciali.
La Dr.ssa M. Bettoni, direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, ha proposto l'introduzione di albi professionali per i sanitari non medici e ha illustrato a grandi linee i costi dell'abusivismo medico per il sistema sanitario nazionale.
Il Dr. M. Bilancetti, presidente del Tribunale di Arezzo, con grande conoscenza e competenza del problema, ha illustrato e disquisito sulla tipologia di casi capitati all'attenzione del giudice. Intervenuto al dibattito pure l'Avv. Tenti, legale dell'Ordine dei Medici di Arezzo. Il Capitano M. Catalani, come Guardia di Finanza di San Giovanni Valdarno, ha illustrato le metodiche investigative e l'ammontare stimato del giro di affari (720 milioni di Euro) per l'esercizio della sola odontoiatria.
Evidente anche l'aspetto circa la concorrenza sleale a danno degli esercenti regolarmente abilitati.
L'avv.to Tenti, legale dell'Ordine di Arezzo, e l'Avv. Poladas, quest'ultimo dell'ufficio legale della FNOMCEO, nell'intervento in assonanza sul tema, hanno ribadito e preso atto del sostegno dell'Ordine dei Medici, e quindi della Commissione Odontoiatrica di Arezzo, a favore dell'iniziativa di opposizione e di contrasto verso l'abusivismo medico-odontoiatrico.

Al termine il ringraziamento a tutti gli intervenuti da parte del Presidente dell'Ordine Dr. Droandi e del Presidente della Commissione Odontoiatri Dr. Raspini, seguito da un ricco buffet offerto dall'Ordine dei Medici.

Tesi di neolaureati

■ Titolo Tesi: "Valutazione delle artroprotesi metalliche: possibilità della TC doppia energia con software di riduzione dell'artefatto".

La TC con doppia energia, che ha recentemente trovato diffusione in ambito diagnostico, consente, attraverso l'utilizzo di fasci di raggi x a diversa energia fotonica, di massimizzare le differenze in termini di attenuazione tra meteriali diversi, alle basse energie, consentendone una migliore caratterizzazione, ed al contrario, può però essere utilizzata in modo da minimizzare le differenze in termini di attenuazione, alle alte energie e pertanto ridurre gli artefatti da metallo in TC. Alla luce di questo vantaggio teorico, scopo di questo studio è stato quello di dimostrare le possibilità della TC a doppia energia, anche mediante i nuovi algoritmi di riduzione dell'artefatto disponibili, in termini di riduzione degli artefatti da metallo, che rappresentano uno dei maggiori limiti nella valutazione TC in presenza di artroprotesi/osteosintesi.

Data di discussione della tesi: 19 luglio 2012 presso Università degli Studi di Siena.

Relatore: Chiar.mo Prof. Luca Volterrani. Controrelatore: Chiar.mo Prof. Salvatore Di Cosmo.

• **Dott. Francesco Gentili** **e-mail: francescogentili@gmail.com**

■ Titolo della tesi: "Influenza delle caratteristiche chimico-fisiche della saliva nell'insorgenza delle lesioni dei tessuti duri dentali".

In campo odontostomatologico la saliva riveste importanza sotto molteplici aspetti, essendo uno degli elementi principali dell'ambiente orale; ciò nonostante il suo ruolo spesso non è adeguatamente considerato. La letteratura scientifica mostra l'esistenza di interessanti relazioni tra saliva ed alcune malattie odontoiatriche ma solamente nell'ultimo decennio si è assistito ad un incremento di ricerche sui rapporti intercorrenti tra saliva e lesioni dei tessuti duri dentali. Le proprietà della saliva, più rilevanti al riguardo, risultano essere il flusso salivare, il potere tampone e la concentrazione batterica di specifici ceppi se confrontate fra i valori ottenuti in soggetti con elevati indici di carie e/o erosione e gruppi controllo. Questo lavoro si propone di revisionare la letteratura circa gli aspetti protettivi della saliva nei confronti dei tessuti duri dentali e di fornire un contributo sperimentale condotto attraverso un case-control study su 40 soggetti. In particolare sono stati analizzati, avvalendosi di un protocollo standardizzato e ripetibile, gli aspetti chimico-fisici della saliva non stimolata quali il livello di idratazione, la viscosità e il pH, e della saliva stimolata quali la quantità (ml/5min) e la capacità tampone. Alla luce dei dati emersi la saliva influisce, in particolari soggetti, nell'insorgenza delle lesioni dei tessuti duri dentali pur non rientrando tra i suoi principali fattori eziologici.

Data di discussione della tesi: 11 luglio 2011 presso Università degli Studi di Firenze

Relatore: Prof.ssa Felicita Pierleoni Controrelatore: Prof. Roberto Branchi

• **Dott.ssa Milighetti Sara** **e-mail: smilighetti@gmail.com**

■ Titolo Tesi: "Comparazione degli effetti aterotrombotici di Atorvastatina e Rosuvastatina in pazienti dislipidemici".

Scopo dello studio è stato quello di valutare eventuali differenze nell'attività anti-aterotrombotica ed anti-ossidante di Atorvastatina e Rosuvastatina, anche in relazione alla possibile influenza di meccanismi geneticamente determinati per iperattività piastrinica (recettore LOX-1, polimorfismo 3'UTR/T). Lo studio prospettico ha interessato 301 soggetti ipercolesterolemici puri trattati con dosi equivalenti delle due statine e sottoposti successivamente alla valutazione genetica oltre che alla valutazione del profilo lipidico , dell'assetto coagulativo, dell' sCD40L (indicatore di attivazione piastrinica mediata da meccanismi infiammatori) e della generazione di trombina (ETP) dopo 1,2 e 6 settimane di trattamento. Dai nostri dati sono emerse specifiche differenze relativamente all'influenza farmacogenetica del polimorfismo 3'UTR/T del LOX-1 in quanto l' Atorvastatina ha ridotto l'attività piastrinica già a 7 giorni (sCD40L<0.01) e la generazione di trombina (ETP) a 2 settimane (p<0.01). Diversamente la Rosuvastatinasi è dimostrata capace di ridurre gli stessi parametri solo a 6 settimane in relazione esclusivamente con la riduzione dei livelli di LDL-colesterolo e ox-LDL circolanti (p<0.001). Le statine quindi, oltre a correggere il profilo lipidico, presentano effetti pleiotropici che influenzano l' attivazione dei meccanismi che portano alla formazione della placca aterosclerotica.

Data di discussione della tesi: 27 marzo 2012 presso Università degli Studi di Siena

Relatore: Prof. Luca Puccetti Controrelatore: Prof. Paolo Ferrata

• **Dott.ssa Mobilia Gloria** **e-mail: gloriamobilia@alice.it**

Norme editoriali

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

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

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

Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- titolo
- autore (nome cognome, titolo accademico e sede di lavoro) indicando, per chi lo ritenesse opportuno, l'indirizzo, mail a cui inviare la corrispondenza
- riassunto (breve testo introduttivo circa 10 righe)
- parole chiave (non superare le sei parole)
- testo (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- bibliografia (le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice1 o tra parentesi(1) con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15 chiamate).

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

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

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

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

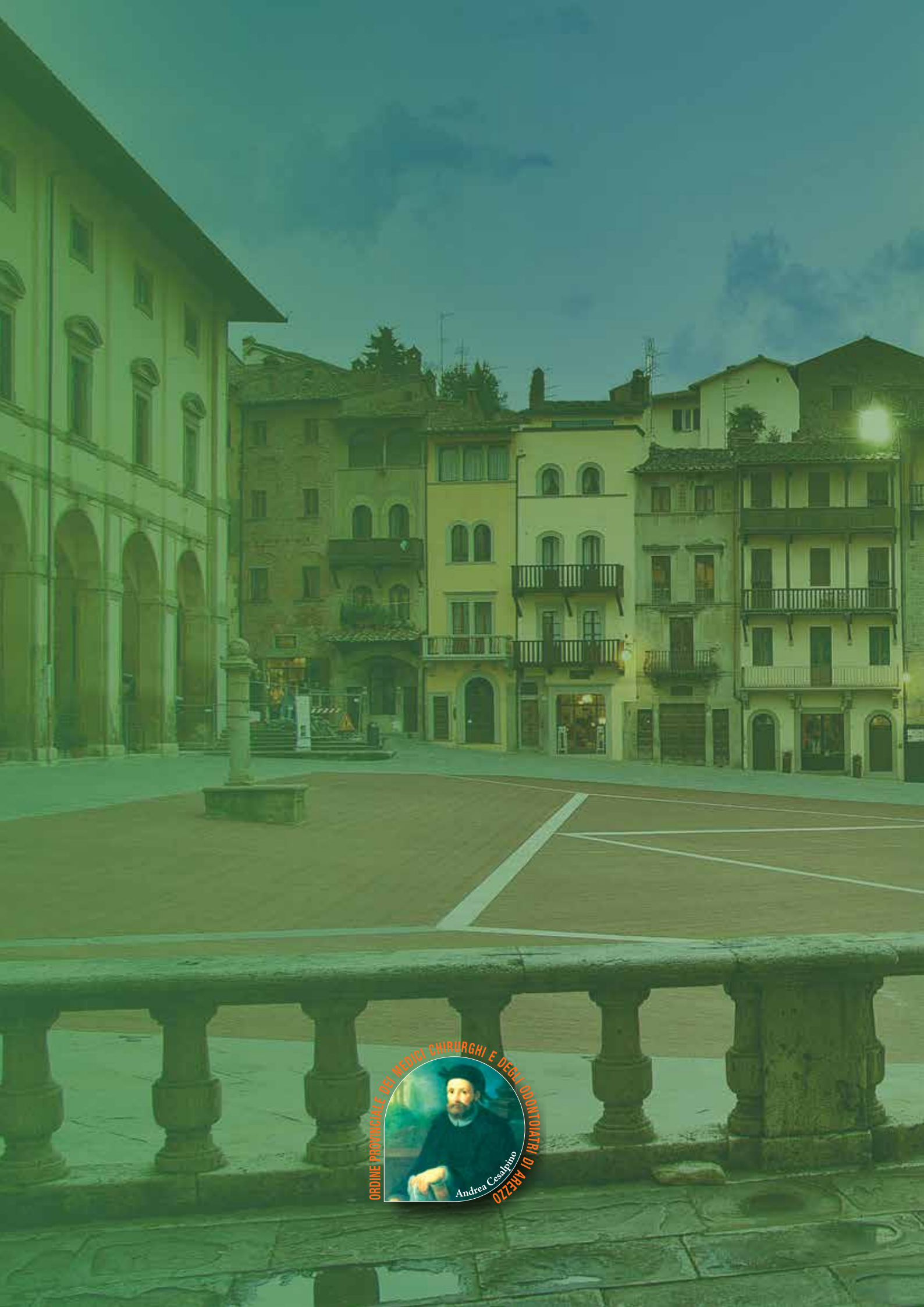
• I lavori accettati sono pubblicati gratuitamente. Sono, invecea carico degli Autori, la spesa per la stampa di eventuali illustrazioni a colori e la spedizione degli estratti stessi. La richiesta di estratti va fatta direttamente a:
redazionecesalpino@gmail.com

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

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

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

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


ORDINE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DI AREZZO
Andrea Cesalpino