

PIANETA MEDICO



ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE MEDICA SUBLACENSE (A.M.S.) - Onlus

Quadrimestrale Vol. X n. 1 Gennaio/Aprile 2002 - Sped. in Abb. Post. 45% art 2 comma 20/B Legge 662/96 - Filiale di Roma

Direttore Scientifico

MASSIMO MARCI, *Subiaco*

Redattore Capo

SALVATORE RAFFA, *Roma*

Comitato Scientifico

LEONARDO ANTICO, *Roma*
PIER LUIGI ANTIGNANI, *Roma*
ANTONIO CAROLEI, *L'Aquila*
CLAUDIO CORTESE, *Roma*
GIOVANNI DI MINNO, *Palermo*
ELISABETTA FRANCO, *Roma*
MARCELLO GRASSI, *Roma*

ELMO MANNARINO, *Perugia*
VINCENZO MARIGLIANO, *Roma*;
MASSIMO PALLESCHI, *Roma*
ALBERTO SIGNORE, *Roma*
LUIGI G. SPAGNOLI, *Roma*
GIANCARLO STAZI, *Roma*
STEFANO M. ZUCCARO, *Roma*

Comitato di Consulenza

MICHELE ACQUI, *Roma*
PIERINA BATTISTI, *Subiaco*
DOMENICO CARNI', *Tivoli*
SERGIO CICIA, *Tivoli*
SILVIO COMPAGNO, *Tivoli*
VINCENZO DI CINTIO, *Roma*
DOMENICO IZZI, *Subiaco*

ALFREDO LA CARA, *Subiaco*
FRANCESCO LUCARELLI, *Tivoli*
MASSIMO MANCUSO, *Roma*
UMBERTO NAPOLEONI, *Subiaco*
ANTONIO ORLANDI, *Subiaco*
RUGGERO PASTORELLI, *Colleferro*
PASQUALE TRECCA, *Colleferro*

Redazione

PIERLUCA FUSARO, *Subiaco*
GIOVANNA GRECO, *Subiaco*
ALBERTO LOZZI, *Subiaco*
GIOVANNI LUPI, *Subiaco*

ROBERTO MICONI, *Subiaco*
LUIGI MILANO, *Subiaco*
ENRICO PANZINI, *Subiaco*
ERCOLE TOZZI, *Subiaco*

Direttore Responsabile:

ANTONIO PRIMAVERA

Redazione:

C.E.S.I. - Via Cremona, 19, 00161 Roma
Tel. 0644290783 - FAX 0644241598;
E-mail: congressline@congressline.net; www.congressline.net
Associazione Medica Sublacense (onlus)
Casella Postale, 127 - 00028 Subiaco (Roma)
E-mail: assomedicasublacense@libero.it
<http://digilander.iol.it/assomedicasublacense>

Editore:

C.E.S.I. - Via Cremona, 19, 00161 Roma
Tel. 0644290783 - FAX 0644241598;
E-mail: congressline@congressline.net
www.congressline.net

**Ufficio Pubblicità
Responsabile:**

Bruna Serrano

Via Cremona, 19, 00161 Roma;
Tel. 0644290783 - Fax 0644241598;
C.E.S.I.

Composizione:

Periodicità quadrimestrale - Sped. in abbonamento postale - Autorizzazione del Tribunale di Roma n. 528 del 09/10/1992 - Abbonamento Annuo E 11,00 (Enti: E 52,00) Numero arretrato E 4,00. La produzione anche parziale dei lavori pubblicati è formalmente vietata senza la debita autorizzazione dell'Editore. Finito di stampare nel mese di Maggio 2002 per conto della C.E.S.I. dalla Litografica IRIDE - Via della Bufalotta, 224 - Roma

NORME REDAZIONALI

La rivista **PIANETA MEDICO** pubblica gratuitamente articoli originali, rassegne, descrizioni di casi clinici di particolare interesse con testo e bibliografia limitati al minimo, revisioni o annotazioni sulla terapia in campo medico. Saranno altresì pubblicate Lettere al Direttore, recensioni di libri o monografie, programmi, resoconti e atti di Congressi, Convegni e Rassegne Congressuali.

I lavori dovranno essere inviati alla C.E.S.I. Via Cremona, 19, 00161 Roma, Tel. 06.44.290.783, Fax 06.44.241.598 registrati su disco Word per Macintosh o Word per Windows (allegando una bozza dattiloscritta) o al seguente indirizzo di posta elettronica: E.mail: congressline@congressline.net

Saranno accettati per la pubblicazione esclusivamente lavori ritenuti idonei.

Il Direttore e l'Editore declinano ogni responsabilità circa le dichiarazioni e le opinioni espresse nei dattiloscritti pubblicati. Qualora compaiano nel testo valutazioni statistiche, queste potranno essere controllate dalla redazione anche con richiesta agli autori dei dati in loro possesso.

I **lavori** inviati devono essere dattiloscritti con spazio due, su una sola facciata (circa ventotto righe per pagina) e con margini laterali di circa tre centimetri. Gli autori devono inviare tre copie complete del lavoro (un originale e due fotocopie) e conservare una copia, dal momento che i dattiloscritti non verranno restituiti. Sulla prima pagina del dattiloscritto dovranno figurare: il titolo, nome e cognome degli autori; l'istituzione ove l'articolo è stato elaborato; nome, indirizzo completo di cap. e telefono dell'autore dove sarà inviata ogni corrispondenza.

La **bibliografia** dovrà essere redatta secondo le norme internazionali (vedi Index-Medicine e Med-Line): Cognome, nome puntato, Anno; volume: pagina iniziale e finale.

Le **tabelle** vanno dattiloscritte su fogli separati e devono essere contraddistinte da un numero romano (con riferimento dello stesso nel testo), un titolo breve ed una chiara e concisa didascalia.

Le **didascalie** delle illustrazioni devono essere preparate su fogli separati e numerate con numeri arabi corrispondenti alle figure cui si riferiscono; devono contenere anche le spiegazioni di eventuali simboli che identificano parti delle illustrazioni stesse.

Le **illustrazioni** devono recare scritto sul retro, il numero arabo con cui vengono menzionate nel testo, il cognome del primo Autore ed una freccia indicante la parte alta della figura. I disegni ed i grafici devono essere eseguiti in nero su fondo bianco o stampati su carta lucida.

Le **fotografie** devono essere nitide e ben contrastate.

Le **illustrazioni** non idonee alla pubblicazione saranno rifatte a cura dell'Editore e le spese sostenute saranno a carico dell'Autore.

L'**Autore dell'articolo**: cede alla *Rivista Pianeta Medico* il diritto esclusivo di stampare, pubblicare, dare licenze e tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autori; garantisce la completa disponibilità di ogni proprietà letteraria ed esonera la rivista Pianeta Medico da ogni responsabilità; si impegna a fornire permessi scritti per ogni materiale grafico o di testo tratto da altri lavori, pubblicati o no, incorporati nel dattiloscritto, ivi compresi farmaci o riproduzioni di figure; si impegna a rifondere la rivista **PIANETA MEDICO** per qualunque perdita o per ogni somma da pagare in saldo di qualunque reclamo o giudizio, compresi premi di consultazione, risultati da un'infrazione di tali garanzie; si impegna a non creare alcuna confusione nel godimento dei diritti ceduti; è responsabile di quanto riportato nell'articolo, di ogni riferimento, autorizzazioni alla pubblicazione di figure, grafici ecc..

I lavori accettati per la pubblicazione diventano di proprietà esclusiva della casa editrice della rivista e non potranno essere pubblicati altrove senza il permesso scritto dell'Editore.

Le **bozze di stampa** dovranno essere rivedute definitivamente corrette entro dieci giorni dal loro ricevimento, altrimenti l'Editore si riserva la facoltà di eseguire le correzioni e pubblicare il lavoro.

SOMMARIO

EDITORIALI

L'interdizione e l'inabilitazione nel soggetto con demenza senile	
Marci M.	3
L'indispensabilità della Divisione di Geriatria nell'Ospedale Generale	
Palleschi M.	7
L'assistenza al malato terminale	
Zuccaro S.M., Madaio R.A., Gramillano B.	9

GERIATRIA

<i>“Le grandi patologie del vecchio: inquadramento diagnostico e terapia”</i>	
L'ipoglicemia e l'anziano	
Fiore V.	13
Le iponatriemie in Geriatria	
Vetta F.	21
Le sindromi linfoproliferative croniche	
Panzini E., Lozzi A., Serra F., Pittoni V., Marci M.	27
La piastrinopenia autoimmune dell'anziano	
Chistolini A., Mecarocci S., Gallucci C., Milano F.	33
La dispepsia nell'anziano	
Di Cioccio L., Bucca C., Peppe T., Brighi S., Baldaccini A., Di Meo C.	37
L'epatite C nell'anziano	
Grieco A., Alfei B., Forgione A., Gasbarrini G.	41
Il delirium	
Manor M.	49
Le sindromi parkinsoniane	
Marini C., Russo T.	53
<i>“Assistere l'anziano oncologico”</i>	
La terapia del dolore neoplastico: una sfida di tutti i tempi	
Greco G.	55
Aspetti e problematiche nella somministrazione dei chemioterapici antitumorali	
Checchi A.	61

Attuali normative sulla preparazione di farmaci antitumorali	
Santini G.	65
L'alimentazione enterale	
Proietti F.	67
La nutrizione parenterale	
Pontecorvo M.	71
Assistenza domiciliare al paziente oncologico: oggi e domani alla luce delle normative attuali	
Trecca P.	75
OPINIONI	
L'informazione in Oncologia tra i dubbi della comunicazione	
Pastorelli R., Sandroni C., Falegnami L., Cifaldi L.	81
STORIA DELLA MEDICINA	
Una breve storia del vaiolo	
Raffa S.	83
DRUGS	
a cura di Gentili R. e Lauriola M.	87
PASSAGGI LETTERARI	
a cura di Raffa S.	89

EDITORIALE

L'INTERDIZIONE E L'INABILITAZIONE NEL SOGGETTO CON DEMENZA SENILE

Marci M.

L'invecchiamento della popolazione nei paesi industrializzati costituisce uno dei fenomeni più importanti del nostro secolo; da una vita media di 36 anni nell'ultimo decennio, si è passati ad una vita media attuale di 83 anni per le donne e 76 per gli uomini. Diretta conseguenza di questo fenomeno è un aumento degli individui affetti da patologie croniche ed in particolare da patologie degenerative del Sistema Nervoso Centrale quali le demenze; tra queste la malattia di Alzheimer è una delle più importanti emergenze che i sistemi sanitari e la società si trovano sin da oggi ad affrontare. Dati recenti riportano infatti che negli Stati Uniti la malattia di Alzheimer è, al pari con le malattie cerebrovascolari, la terza causa di morte, e stime italiane riportano che tra gli anziani la demenza con il suo 31,7% rappresenta la prima causa di morte.

Alla luce di questi dati assumono rilevante importanza gli istituti della interdizione e della inabilitazione in quanto collocano il soggetto in un particolare "status" in seno alla collettività (1). Effetto della interdizione e della inabilitazione è la collocazione del soggetto in posizione negativa; l'incapace, in conseguenza della sua infermità, è un minorato giuridico, ossia un soggetto a capacità ridotta. L'importanza di questi istituti non sfugge al legislatore, e quindi, le relative norme, pur collocate nel codice civile, sovrastano la normativa di diritto privato, assumendo valore di norme di ordine pubblico, quindi inderogabili. Anche sul piano processuale del

resto, la trattazione delle cause di interdizione e di inabilitazione, benché condotte con il rito civile ordinario, esigono la partecipazione del Pubblico Ministero.

La riduzione della capacità civile si presenta sotto due distinte figure: l'una con riferimento alla capacità giuridica e l'altra con riferimento alla capacità ad agire. La capacità giuridica (2-3) è la capacità fondamentale e si identifica nella attitudine ad essere soggetto di posizioni giuridiche e cioè essere punto di riferimento di diritti e doveri; la si acquisisce con la nascita e con essa tutti i diritti della persona (diritto alla vita, all'incolumità, al rispetto, all'onore, al nome, ad ereditare, a ricevere in donazione ecc.). Nessun uomo può perdere la capacità giuridica nella sua totalità in quanto la civiltà moderna non ammette la schiavitù come status giuridico. Si può perdere, però, la capacità giuridica rispetto a qualche rapporto: l'interdetto non può contrarre matrimonio né fare testamento, può ereditare ma non può disporre delle sue sostanze quando egli morirà.

La capacità ad agire consiste nella idoneità del soggetto giuridico ad esercitare i poteri inerenti ai diritti di cui sia titolare. Si tratta di una qualità che non tutti i soggetti forniti di capacità giuridica possiedono. Per esempio l'interdetto giudiziale per demenza senile potrà vendere un suo bene con la rappresentanza del suo tutore, mentre non potrà in modo assoluto contrarre matrimonio.

INTERDIZIONE

Art. 414 del Codice Civile (4-5): **Persone che devono essere interdette.**

Il maggiore di età e il minore emancipato i quali si trovano in condizioni di abituale infermità di mente che li rende incapaci di provvedere ai propri interessi devono essere interdetti.

Unità Operativa di Geriatria
Ospedale "A. Angelucci", Subiaco
ASL Roma G

Corrispondenza:
Dott. Massimo Marci
Tel:07748115342
e-mail: geriatria.asl.rmg@libero.it

La rubrica dell'art. 414 del C.C. contiene già una significativa indicazione. Si tratta di una norma di ordine pubblico. Quelle persone "devono" essere interdette. È evidente la diversità dalla rubrica che forma il titolo dell'art. 415: persone che "possono" essere inabilite.

Si possono articolare le condizioni che rendono attuale il potredovere di pronuncia dell'interdizione (6-7) nei seguenti punti:

- 1) deve trattarsi di persona di maggiore età;
- 2) deve trattarsi di persona inferma di mente;
- 3) l'infermità mentale deve essere abituale;
- 4) l'infermità deve essere di tale portata da rendere il soggetto incapace di provvedere ai propri interessi.

Riguardo al primo punto il nuovo diritto di famiglia ha fissato al compimento del diciottesimo anno il raggiungimento della maggiore età. Per il secondo punto la legge richiede, affinché si possa procedere alla interdizione di una persona, che vi sia una infermità di mente da qualunque causa determinata; se è vero che ogni malattia mentale costituisce una infermità, non è vero il reciproco, ossia non tutte le infermità costituiscono malattia: per esempio l'ipnosi è indubbiamente una infermità, ma non una malattia (8).

L'infermità mentale prescinde, invece, da una tipizzazione dello stato morboso e della sua tendenza evolutiva, in quanto, l'alterazione mentale può anche derivare da stati patologici che non interessano il sistema nervoso.

Nel caso della demenza senile, avendo questa un substrato ed un quadro clinico ben definito, non vi è dubbio che trattasi di malattia, rientrando quindi nel concetto di infermità mentale.

Altro requisito caratterizzante l'infermità di mente è la sua abitualità; l'alterazione patologica deve mostrarsi con il carattere della durata nel tempo; e la demenza senile proprio per le sue caratteristiche è progressiva.

Incapacità di provvedere ai propri interessi: l'infermità di mente, nel ripercuotersi nell'azione del soggetto, coinvolge in modo più o meno intenso, la sfera degli interessi propri del soggetto stesso.

Con il termine "interessi" generalmente si intende il significato più ampio. Vi si comprendono non solo gli affari di tipo economico e patrimoniale, ma tutte le attività della vita civile nelle loro espressioni giuridicamente rilevanti, quali la cura della persona, l'adempimento dei doveri familiari e pubblici; secon-

do Gerin i "propri interessi" sono quelli equi e moralmente giustificati che si fondano con quelli della famiglia e della società. La tesi è suffragata, oltre che dal testo legislativo, ove si discorre di "interessi" non di "interessi patrimoniali", anche dalla ratio dell'istituto che è quella di tutelare la persona sia sotto il profilo economicopatrimoniale sia sotto l'aspetto fisicomorale.

È stato deciso, che per legittimare la pronuncia di interdizione è necessario e sufficiente che sia accertato "pure successivamente all'istanza" un pericolo attuale (desunto dalle condizioni morbose) di atti pregiudizievoli al patrimonio dell'interdicendo, anche se non occorre la prova che il nocumento si sia già verificato. Questa ultima opinione sembra più aderente alla funzione storica dell'istituto e all'insegnamento giurisprudenziale secondo cui la capacità di un soggetto di attendere ai propri interessi non va valutata in astratto ma caso per caso, in relazione alla sua personalità, alla sua condizione sociale, alla natura e all'entità degli interessi patrimoniali a sua disposizione ed affidati alla sua gestione.

Quindi se nel procedimento di interdizione l'incapacità del soggetto di provvedere ai propri interessi non è determinata dalle condizioni psichiche, ma dalla relazione di queste con i concreti interessi patrimoniali dell'interdicendo, ne deriva che fra due soggetti affetti dalla stessa infermità mentale ma titolari di patrimoni di diversa rilevanza economica, l'uno potrebbe presentare le condizioni richieste dalla legge per essere interdetto, l'altro no.

INABILITAZIONE (9)

Art. 415 del Codice Civile (10): **Persone che possono essere inabilite.**

Il maggiore di età infermo di mente, lo stato del quale non è talmente grave da dar luogo all'interdizione, può essere inabilitato. Possono anche essere inabilitati coloro che, per prodigalità o per abuso abituale di bevande alcoliche o di stupefacenti espongono sé o la loro famiglia a gravi pregiudizi economici. Possono infine essere inabilitati il sordomuto e il cieco dalla nascita o dalla prima infanzia, se non hanno ricevuto una educazione sufficiente, salva l'applicazione dell'art. 414 C.C. quando risulta che essi sono del tutto incapaci di provvedere ai propri interessi.

L'inabilitazione agisce sulla capacità di agire riducendo la sfera degli atti che l'individuo

può compiere in piena autonomia. Mentre l'interdizione elimina la capacità di agire sostituendo, nell'attività negoziale, l'incapace con altro soggetto ossia con il tutore, nell'inabilitazione la capacità è soltanto limitata agli atti di ordinaria amministrazione, mentre gli atti di straordinaria amministrazione sono consentiti con l'adozione di particolari cautele, tra cui principalmente l'assistenza di un curatore.

L'importanza dell'istituto sta nel riconoscimento di uno spazio di libertà negoziale dell'incapace e nella rilevanza, almeno nel programma, della volontà dello stesso, anche relativamente agli atti di straordinaria amministrazione.

Il curatore ha funzione di assistenza e non di sostituzione della volontà dell'incapace, come avviene per il tutore dell'interdetto. L'attività del curatore, infatti, non consiste nella sostituzione della volontà dell'incapace, ma si risolve nella sola assistenza dello stesso, per cui mentre la mancata assistenza del curatore rende l'atto annullabile, la mancanza del tutore dell'interdetto rende l'atto inesistente.

Tra le molteplici situazioni quali cause di inabilitazione, troviamo la prodigalità o particolari comportamenti come l'assunzione di bevande alcoliche o sostanze stupefacenti. L'inabilitazione trova una sua giustificazione sotto il profilo della necessità di tutela del patrimonio del soggetto, legittimando accanto alla limitazione della capacità di agire del malato mentale anche quella del soggetto colpito da menomazioni fisiche pur essendo nel pieno dominio delle facoltà volitive. Essa può correttamente definirsi come lo stato giudizialmente dichiarato di ridotta capacità di agire di persona che, per le sue condizioni mentali o fisiche, non è pienamente in grado di curare i propri interessi economici.

VALUTAZIONE DELL'INFERMITÀ DI MENTE NEL SOGGETTO CON DEMENZA SENILE

Come è stato riferito i presupposti medicolegali sui quali va fondato il giudizio di interdizione o di inabilitazione sono:

- infermità di mente;
 - abitualità di questa;
 - incapacità di provvedere ai propri interessi.
- È evidente che non vi può essere la pronun-

cia di interdizione o di inabilitazione se non coesistono le tre condizioni. Quale primo presupposto andrà valutata l'infermità di mente e la sua abitualità; nella demenza senile (11) si dovrà eseguire una anamnesi mirata, un esame obiettivo, una valutazione funzionale, una valutazione cognitiva mediante tests psicometrici, test di laboratorio, esami di neuroimaging cerebrale come TC ed eventualmente RM, EEG.

Dopo tutto questo se sarà accertata una forma demenziale nosologicamente ben definita, non sussisteranno problemi circa l'infermità di mente e la sua abitualità; dal colloquio e dai tests psicometrici si dovrà accertare se questa infermità di mente raggiunge un grado tale da rendere il soggetto totalmente o parzialmente incapace a provvedere ai propri interessi.

Non vi è dubbio che la terza condizione è quella decisiva ai fini del giudizio, in quanto può verificarsi il caso di una infermità di mente, che pur essendo abituale non è tale da raggiungere l'incapacità di provvedere ai propri interessi.

L'indagine sulla infermità mentale non dovrà essere limitata alle facoltà intellettive (intelligenza e memoria), ma deve riguardare anche le facoltà volitive (formazione e manifestazione della volontà), potendo verificarsi dei casi di sufficiente conservazione dell'intelletto con grave decadimento eticosentimentale e con conseguente turbamento dell'atto volitivo che dall'affettività è sempre condizionato. L'infermità mentale deve essere la causa fondamentale dell'incapacità del soggetto ad indirizzare, secondo una conseguenza logica, il proprio comportamento; va altresì tenuto conto che le graduazioni rilevanti sotto il profilo medico sono da valutare in relazione ai pericoli che il soggetto corre proprio nella sua attività negoziale.

In tale ottica la graduazione degli stati di incapacità riscontrabili va dalla incapacità totale a curare i rapporti necessari alla vita di relazione a quelle forme di incapacità che consentono una certa autonomia. Un criterio di individuazione dell'infermità mentale rilevante per i due istituti, sembra essere offerto da un approccio sistematico che tenga conto del tipo di protezione che i provvedimenti assicurano ed accertare se il soggetto mantenga l'idoneità ad amministrare il proprio patrimonio. Occorre accertare se l'infermità ponga

o meno chi ne sia affetto in uno stato di incapacità generale o parziale a provvedere ai propri interessi; significa, in altri termini, accertare se il soggetto mantenga in linea di principio l'idoneità ad amministrare il proprio patrimonio, rendendosi necessario soltanto un controllo sugli atti di maggiore rilevanza economica.

Il riferimento al pericolo economico è insufficiente perché esso è dato presente sia nella interdizione che nella inabilitazione. È dalla indagine sui rapporti tra intensità della infermità mentale e propri interessi che dovrà derivare il giudizio relativamente ai provvedimenti restrittivi della capacità ad agire; ossia si tratta della proiezione della forma morbosa, così configurata, nel mondo del fare, di un procedere rilevante ai fini del diritto, quello relativo agli "interessi". Per cui, può ipotizzarsi il ricorrere di una infermità di mente abituale che per essere priva di riflessi sui "propri interessi" si mostra giuridicamente irrilevante.

Alla luce di tutta la problematica sovraesposta ci si meraviglia quando solo attraverso un interrogatorio da parte del giudice si esprime una diagnosi sulle condizioni mentali di un interdichendo o di un inabilitando; si deve ben dire che l'empirismo regna sovrano in tal sorta di accertamenti e di questo noi medici non

possiamo che dolerci. Indubbiamente ciò risente ancora delle vecchie, sorpassatissime concezioni in tema di "alienazione mentale" e dell'erronea convinzione che ogni infermità di mente abituale, tale da rendere l'individuo incapace di provvedere i propri interessi, debba balzare evidente agli occhi di ogni profano, solo perché questi si ponga in contatto (attraverso un semplice interrogatorio) con il soggetto in esame.

Lo stato di mente va valutato con corretta metodologia che solo i medici ed in particolare i geriatri ed i medici legali sono in grado di applicare; non ci si può giustificare dicendo che l'amministrazione della giustizia mira a rendersi conto direttamente dello stato di mente dell'individuo e cerca di evitare a quest'ultimo una indagine lesiva della sua personalità; qui è in discussione proprio la difesa dell'individuo, il suo interesse ad essere sottratto ai pericoli di influenze e coercizioni a cui l'alterazione psichica lo rende esposto, minacciandolo nel suo patrimonio e nella sua integrità morale.

D'altronde la stessa norma giuridica consente al giudice di farsi assistere, nell'esame dell'interdichendo e dell'inabilitando da un consulente tecnico; non ci si spiega quindi come a tale disposizione non si ricorra assai più largamente di come avviene in realtà.

BIBLIOGRAFIA

1. BRUSCUCLIA L.: L'interdizione per infermità di mente. Giuffrè Ed., Milano, 1983.
2. CASSAZIONE CIVILE SEZIONE 1a, 8101955, Presidente Acampora. Zacchia 1958, massima n. 93, commento di A. Carella e A. Semerari.
3. CORTE D'APPELLO DI FIRENZE SEZIONE 1a, 1011959, Presidente Renis. Zacchia 1959, massima n. 117, commento di A. Semerari.
4. CASSAZIONE CIVILE SEZIONE 1a, 371971, Presidente Caporaso. Zacchia 1972, massima n. 430.
5. CORTE D'APPELLO DI ROMA SEZIONE 1a, 851952, Presidente Cataldi. Zacchia 1952, massima n. 11, commento di C. Gerin.
6. GERIN C., ANTONIOTTI F., MERLI S.: Medicina Legale e delle Assicurazioni. S.E.U., Roma, 1991.
7. LISELLA G.: Interdizione "giudiziale" e tutela della persona. Ed. Scientifiche Italiane, Napoli, 1984.
8. DE VINCENTIS G., CALLIERI B., CASTELLANI A.: Trattato di psicopatologia e psichiatria forense. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1973.
9. NAPOLI E.V.: L'inabilitazione. Giuffrè Ed., Milano, 1985.
10. CORTE D'APPELLO DI ROMA SEZIONE 1a, 2511954, Presidente Manca. Zacchia 1954, massima n. 50, commento G. Franche.
11. BONAVITA V., CALTAGIRONE C., CANONICO P.L. et al. Malattia di Alzheimer. Documento di Consenso. Giorn. Gerontol 2000; 48: 7591.

L'INDISPENSABILITÀ DELLA DIVISIONE DI GERIATRIA NELL'OSPEDALE GENERALE

Palleschi M.

I malati che si ricoverano nell'Ospedale generale per acuti sono sempre più frequentemente anziani. Questo dato spesso non è interpretato in maniera corretta.

Infatti la presenza massiccia di anziani nell'Ospedale viene erroneamente attribuita alla carenza di strutture extraospedaliere. In realtà i ricoveri impropri e incongrui vi sono, ma non hanno in questo senso una responsabilità determinante: i malati anziani sono così numerosi negli Ospedali, perché gli anziani sono sempre di più e ad ammalarsi sono soprattutto le persone di età avanzata.

Attualmente gli anziani, che nei Paesi industrializzati rappresentano meno del 20% della popolazione generale (in Italia il 18%), costituiscono il 40% della popolazione ospedaliera, se la percentuale è riferita ai ricoveri propriamente detti (valutati come il numero di ingressi e/o dimissioni) e il 50-60% se si considerano le giornate ospedaliere (percentuale degli ultra65enni presenti in Ospedale in un determinato momento).

I malati anziani sono spesso curati male, a volte in maniera vergognosa, in numerosi reparti Ospedalieri.

Non si tratta di un'affermazione generica e polemica, esistendo al riguardo dati inequivocabili.

L'espressione "Ospedale fabbrica di cronici" può sembrare una frase provocatoria, corrisponde invece ad una triste realtà sanitaria da Geriatri giustamente sottolineata, ampiamente documentata e ritenuta sconvolgente.

Se non vi è un approccio clinico globale, tipico della metodologia geriatrica, i malati anziani vengono ulteriormente cronicizzati durante la degenza ospedaliera.

Infatti un autorevole studio (1) eseguito su

1181 pazienti anziani (ultra65enni) ospedalizzati prima del ricovero, ha messo in evidenza che il 17% di essi ha perso tale capacità proprio durante e a causa della degenza in Ospedale.

Inoltre una verifica eseguita a tre mesi di distanza dalla dimissione ospedaliera ha evidenziato che questa perdita di autonomia è risultata correlata con una più alta necessità di istituzionalizzazione e una maggiore mortalità.

Questi inconvenienti non si verificano nei Reparti specialistici di Geriatria dove, tra l'altro, non si assiste all'impiego indiscriminato della cateterizzazione vescicale.

Il cateterismo vescicale è indispensabile in presenza di ritenzione urinaria e consigliabile solo in pochi altri casi.

I bambini sono tutti incontinenti fino all'età di due anni, ma a nessuno viene in mente di applicare loro un catetere vescicale perché non sono in grado di controllare la minzione.

Una indagine condotta su 60 Ospedali italiani, nell'ambito del Progetto IVU promosso dal Comitato Nazionale per la valutazione della qualità dei servizi sanitari, ha evidenziato che su 13.402 pazienti studiati, il 18% era sottoposto a cateterismo vescicale in un determinato giorno (2).

Le motivazioni più comuni sono risultate la gestione del paziente chirurgico nella immediata fase postoperatoria, ma soprattutto "l'assistenza" al paziente anziano compromesso funzionalmente ed incontinente.

Questa pratica è particolarmente censurabile nella persona anziana, se si considera che non raramente viene praticata, soprattutto nei pronti soccorsi ospedalieri, nel solo timore che il paziente possa essere incontinente, effettuando pertanto una sorta di prevenzione dell'imbrattamento con urine.

La possibilità di mantenere e di incrementare l'efficienza psico-fisica di un paziente anziano ricoverato in Ospedale non solo deve essere sempre tenuta presente, ma dovrà costituire un aspetto irrinunciabile e costante della prassi medica ospedaliera dei prossimi anni.

Anche per riduzioni avanzatissime dell'autosuf-

Primario f.r.
I Divisione di Geriatria
Complesso Ospedaliero "S. Giovanni-Addolorata", Roma

Corrispondenza:
Prof. Massimo Palleschi
Via Apuania, 13
00162 Roma

ficienza vi sono sempre degli spazi di recupero. È questa una delle ragioni per la quale ritengo che il concetto di cronicità debba essere sottoposto ad una profonda revisione (3).

Io ritengo, inoltre, che nelle forme più gravi di sindrome da immobilizzazione vi sia comunque un errore di impostazione consistente nella mancanza di un valido programma antiinvalidante. In presenza di piaghe da decubito, contratture, posizioni viziate, disidratazione, cateterizzazione vescicale, ecc., vi sono sempre delle responsabilità mediche che conferiscono un carattere iatrogeno al quadro morboso (**Sindrome iatrogena da immobilizzazione secondo Palleschi**). La metodologia geriatrica nel mantenere ed incrementare l'autosufficienza del paziente anziano, ovviamente, non si esaurisce nel semplice allontanamento dal letto del malato. Pur tuttavia è in questo settore che si ritrovano ancora i più frequenti errori nella prassi assistenziale ospedaliera abituale.

Io credo che tra i numerosi fattori che favoriscono la cronicità, così come comunemente è intesa, vi è da menzionare la mancata standardizzazione internazionale della durata della prescrizione del riposo assoluto a letto

nelle varie condizioni morbose nelle quali è indicata (4,5).

Un settore nel quale si è rivelata estremamente utile la figura del Geriatra all'interno dell'Ospedale Generale è rappresentato dal suo ruolo peculiare nell'ambito di numerosi problemi di farmacoterapia geriatrica.

La terapia farmacologica è certamente differenziata in età senile

I rischi di danno iatrogeno per gli anziani durante il ricovero ospedaliero in ambiente non geriatrico sono molteplici.

Negli ultimi anni le più prestigiose Riviste Scientifiche del mondo hanno pubblicato una serie di lavori controllati che dimostrano la validità della Geriatria e del suo approccio clinico multidimensionale (6-12).

Un recentissimo studio controllato, condotto da Cohen et al. (13) su 1388 pazienti ultra65enni che venivano seguiti nei reparti o negli ambulatori di Geriatria, ha evidenziato un miglioramento dello stato funzionale e della capacità cognitiva rispetto al gruppo controllo seguito da reparti o ambulatori di medicina interna.

Questi e numerosi altri dati non potranno non essere tenuti presenti nella programmazione sanitaria dei prossimi anni.

BIBLIOGRAFIA

1. Mahoney J.E., Sager M.A., Jalalvadin M.: New walking dependence associated with acute medical illness: incidence and significance. *J.Gerontol.* 1998; 53: 308.
2. Documento del Ministero della Sanità: Prevenzione delle infezioni delle vie urinarie (IVU) nei pazienti cateterizzati: uso di catetere e assistenza infermieristica. *Giorn. Italiano delle Infezioni Ospedaliere* 1996; 3: 1.
3. Palleschi M.: Revisione del concetto medico di cronicità. In: Palleschi M., Zuccaro S.M., Trabucchi M., Nico F.: Il problema della cronicità in Italia. C.E.S.I., Roma 1, 121, 1996.
4. Palleschi M.: Le strategie assistenziali: la limitazione della prescrizione del riposo assoluto a letto. Esigenza di una revisione e standardizzazione di questa misura terapeutica. In: Palleschi M., Zuccaro S.M., Trabucchi M., Nico F.: Il problema della cronicità in Italia. C.E.S.I., Roma 1, 121, 1996.
5. Palleschi M.: La prescrizione del riposo assoluto a letto. Revisione e standardizzazione. In: Palleschi M., Zuccaro S.M., Nico F.: Linee Guida nel trattamento e nella gestione delle malattie geriatriche. C.E.S.I., Roma, 2001, 21.
6. Landefeld C.S., Palmer R.M., Kresevic D.M., Fortinsky R.H., Kowal J.: A randomised trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. *N.Engl. J. Med.* 1995; 332: 1338.
7. Masotti G., Lambertucci L., Ferrucci L., Baldasseroni S., Franceschini C., Marini M.: L'unità geriatrica per acuti. *Giorn. Geront.* 2001; 49: 760-770.
8. Brymer C.D., Kohm C.A., Naglie G. et al.: Do geriatric programs decrease long term use of acute care beds? *JAGS* 1995; 43: 885.
9. Elliot J.R., Wilkinson T.J., Hanger H.C. et al.: The added effectiveness of early geriatrician involvement on acute orthopaedic wards to orthogeriatric rehabilitation. *NZ Med. J.* 1996; 109: 72.
10. Cassel C.K.: In defense of a Department of Geriatrics. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 297-301.
11. Asplund K., Gustafson Y., Jacobsson C., Bucht G., Wahlin A., Peterson J. et al.: Geriatric-based versus general wards for older acute medical patients: a randomized comparison of outcomes and use of resources. *J.Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 1381-1388.
12. Counsell S.R., Holder C.M., Liebenauer L.L., Palmer R.M., Fortinsky R.H., Kresevic d.m. et al.: Effects of a multicomponent intervention on functional outcomes and process of care in hospitalized older patients: a randomized controlled trial of acute care for elders (ACE) in a community hospital. *J.Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 1572-1581.
13. Cohen H.J., Feussner R., Weinberg G. et al.: A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 905-912.

ASSISTENZA AL MALATO TERMINALE

Zuccaro S.M., Madaio R.A., Gramillano B.

Possiamo definire terminale un paziente affetto da una malattia a prognosi infausta, che ha una aspettativa di vita limitata, ma non necessariamente molto breve, quando le cure specifiche volte alla guarigione o al controllo dell'evoluzione della malattia non trovano più indicazione, o quando egli stesso, consapevole della sua situazione, chiede che queste vengano sospese. Ciò non significa, ovviamente, che l'"incurabile" non necessiti di cure appropriate. In effetti la terapia palliativa è la cura (in inglese *to care*= prendersi cura di) attiva e totale del paziente nel momento in cui la sua malattia non è più responsiva al trattamento curativo (in inglese *to cure* = curare una malattia) e il controllo del dolore e degli altri sintomi e dei problemi psicologici, sociali e spirituali diventa la cosa più importante. Il suo fine è raggiungere la migliore qualità della vita possibile per il paziente e la sua famiglia, offrendo un sistema di supporto per affrontare la malattia e il lutto(1).

È di rilevante importanza l'applicazione di alcuni aspetti delle cure palliative (trattamento del dolore, comunicazione delle informazioni), precocemente nel corso della malattia, in associazione al trattamento specifico (2, 3).

La terapia palliativa afferma la vita e accetta la morte come un evento fisiologico (...) non affretta né postone la morte (...) offre un supporto per aiutare il paziente a vivere il più attivamente possibile fino alla morte ... (4).

In questo modo il malato inguaribile non è più un malato incurabile.

I pazienti con una malattia terminale sono soggetti a sconforto e stress mentale, hanno paura che lo sconforto si protrarrà e che nessuno potrà controllarlo, quindi, ridurre lo sconforto e rassicurare il paziente che esso verrà controllato, consente loro di vivere più completamente possibile e di focalizzarsi su l'unica problematica rappresentata dall'approccio alla morte.

Quando ci si attende che la sopravvivenza sarà ridotta si impone la scelta del trattamento in base alla gravità dei sintomi. Un sintomo può avere diverse cause e i pazienti stessi possono rispondere in maniera differente alla terapia in relazione al deterioramento delle loro condizioni, i trattamenti pertanto devono essere strettamente controllati e continuamente rivalutati.

Tra i sintomi fisici di frequente riscontro nei pazienti terminali si annoverano il dolore, la dispnea, l'anoressia, la nausea e il vomito, la stipsi e le ulcere da decubito.

Il dolore grave colpisce circa la metà dei pazienti terminali per cancro. Il trattamento deve essere comunque individualizzato perché i pazienti percepiscono il dolore in maniera diversa. Deve essere scelto l'analgésico più disponibile e appropriato e deve essere somministrato utilizzando la via meno invasiva possibile. L'analgésico va scelto in base all'intensità del dolore e somministrato regolarmente piuttosto che al bisogno.

Nei casi di dolore grave, persistente, la capacità di sentire dolore può essere eliminata mediante tecniche neurochirurgiche o anestetici.

La dispnea per i pazienti morenti è un sintomo temuto e sconcertante deve essere soppressa quando la sua origine fisiologica può essere individuata.

Quando si verifica affanno, può essere utilizzato un oppiaceo per rallentare la respirazione e alleviare i sintomi cronici lievi, permettendo così al paziente di dormire più confortevolmente.

L'anoressia è, di solito, più sconcertante per i familiari del paziente che per il paziente stesso. Solo raramente si ricorre alla nutrizione enterale o parenterale. L'assunzione naturale di cibi semplici da deglutire, come sorbetti e gelatina, accompagnati da piccoli sorsi di acqua, si rivelano spesso più appropriati.

Nausea e vomito possono essere causati da stipsi, ridotto svuotamento gastrico ostruzione intestinale, effetti centrali degli oppiacei,

aumento della pressione intracranica, gastrite, ulcera peptica, ipercalcemia, uremia o tossicità farmacologica. Trattamenti specifici possono essere giustificati se la causa è facile da trattare, specialmente se il trattamento fa sentire meglio il paziente. Come gli analgesici per il controllo del dolore, gli antiemetici devono essere somministrati regolarmente per prevenire la nausea e migliorare il benessere del paziente.

La stipsi è frequente tra i pazienti terminali poiché essi sono inattivi, consumano poche fibre alimentari, sono disidratati o ricevono oppiacei o farmaci anticolinergici. I lassativi devono essere somministrati profilatticamente per prevenire la formazione di fecalomi.

Le ulcere da decubito colpiscono molti pazienti terminali perché immobili, scarsamente nutriti e cachettici. La misura preventiva più importante è la rotazione del paziente ogni due ore, l'uso di materassi speciali o di un letto gonfiabile ad aria.

Ai sintomi fisici si aggiungono sintomi psicologici quali confusione, tristezza e depressione, ansia e agitazione, insonnia, stress e le relative problematiche.

La confusione è frequente durante lo stadio terminale della malattia. Le cause che la determinano includono la terapia farmacologica, l'ipossia, i disturbi metabolici e i disturbi intrinseci del sistema nervoso centrale. La confusione è trattata se la causa può essere determinata e se il trattamento consente al paziente di comunicare in maniera più cosciente con familiari ed amici.

La tristezza è presente in molti pazienti terminali, può essere dovuta a rammarico circa la vita o a preoccupazione per problemi legali, sociali o economici. Fornire supporto psicologico e permettere ad un paziente di esprimere le proprie preoccupazioni e i propri sentimenti è il protocollo migliore di comportamento.

Devono essere a questo proposito valutati segni vegetativi, inclusi i disturbi del sonno; può essere giustificata la farmacoterapia.

L'ansia e l'agitazione possono essere conseguenti a situazioni gestibili quali il dolore, il distress respiratorio, la deprivazione del sonno, l'eccessivo riempimento vescicale, i fecalomi, la nausea o la terapia farmacologica. La terapia di supporto, compreso l'ascoltare e il parlare con i pazienti, deve precedere e supportare la terapia farmacologica.

La depressione e l'ansia sono le cause princi-

pali dell'insonnia, come anche il dolore, la mancanza di attività, i disturbi metabolici e i farmaci. Tali cause devono essere determinate e, quando possibile, trattate o modificate. Terapie di rilassamento, come la meditazione, il rilassamento muscolare progressivo, esercizi di respirazione profonda, possono essere utili, come anche la terapia farmacologica.

All'avvicinarsi della morte i pazienti possono sentire stress dovuto alla paura dell'abbandono e della separazione, ansia, sentimenti di perdita della speranza o anche dell'autostima, poiché la loro immagine corporea è alterata. I familiari che assistono il paziente possono a loro volta presentare stress fisico ed emotivo. Di solito, il trattamento migliore per i pazienti terminali e per i familiari con stress è la compassione, l'informazione e, quando opportuno, la psicoterapia.

A tutto ciò si aggiungono problematiche di carattere spirituale e strettamente legate al momento della morte.

I pazienti terminali spesso chiedono il significato della loro vita, chi sono realmente, perché la malattia li ha colpiti e cosa accadrà quando moriranno. Possono chiedere dell'esistenza di Dio e del suo amore o possono sentirsi abbandonati da Dio. In questi casi non sempre hanno bisogno di sperare in una cura, ma piuttosto di sperare di avere il tempo di riconciliarsi con i propri cari, condividere il tempo con la famiglia, finire un progetto importante o fare pace con Dio.

I pazienti religiosi devono avere l'opportunità di pregare, leggere letture e rituali religiosi e di ricevere la benedizione.

Gli ultimi momenti della vita possono avere effetti duraturi su familiari amici e assistenti. Perciò, quando la morte è imminente il personale deve sforzarsi di rendere il momento della morte il più confortevole e ricco di significato possibile e aiutare i familiari a prepararsi, dicendo loro con esattezza ciò che accadrà al momento della morte del paziente. Se ci si aspetta che il paziente muoia a casa, si deve dire loro chi chiamare (il medico) e chi non chiamare (l'ambulanza), e come ottenere consigli legali e organizzare il servizio.

I membri del gruppo di assistenza devono assicurarsi che le necessità psicologiche e spirituali dei familiari siano soddisfatte, garantendo loro un supporto appropriato.

In Italia le realtà operanti in questo settore (principalmente rappresentate da strutture di

assistenza domiciliare) sono sorte negli ultimi decenni da iniziative diversificate: strutture ospedaliere (Divisioni di Oncologia e Terapia Antalgica), associazioni di volontariato (spesso in convenzione con il SSN), servizi territoriali delle ULSS.

Alcune Regioni (Lombardia, Piemonte, Emilia Romagna), attraverso atti di indirizzo e coordinamento, hanno istituito Unità o Servizi di cure Palliative variamente articolate sul territorio tra territorio e ospedale (5).

La recente legislazione illustra il programma nazionale per la realizzazione di strutture per le cure palliative nel nostro paese e prospetta una ricomposizione organizzativa di funzioni ospedaliere e territoriali insieme alla risorsa della solidarietà sociale (6, 7).

La rete si articola nelle seguenti linee organizzative: ambulatori, assistenza domiciliare integrata (distrettuale) e specialistica (ospedaliera), ricovero ospedaliero in regime ordinario e di

day hospital, ricovero nei centri residenziali di cure palliative-hospice.

In base ad adeguati criteri di accesso, è prevista una valutazione e presa in carico del paziente con formulazione di un piano terapeutico personalizzato attraverso il coinvolgimento di varie figure professionali (mediche, infermieristiche, psicologiche, sociali).

Sono di grande importanza i programmi di verifica della qualità della assistenza attraverso il riferimento a indicatori di struttura (composizione dell'équipe, accessibilità telefonica, possibilità di esecuzione di particolari procedure diagnostico-terapeutiche) di processo (volume di attività del servizio, modalità del lavoro di équipe, collaborazione col MMG, intervento dei volontari), di risultato (strumenti di valutazione della qualità della vita, questionari di soddisfazione familiari/paziente, valutazione del lavoro di équipe).

BIBLIOGRAFIA

1. Cancer Pain Relief and Palliative care - WHO 1990.
2. Coderre et al.: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 1993; 52: 259-285.
3. Bruera et al.: Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer/association with cognitive monitoring, hydration and opioid rotation. *Journal Pain Symptoms Management* 1995; 10: 287-291.
4. Organizzazione Mondiale della Sanità, Ginevra 1990.
5. Piano sanitario regionale 1999-2001 Emilia Romagna - Programma "La rete delle cure palliative".
6. Legge 26.2.99 n. 39: "Disposizione per assicurare interventi urgenti di attuazione del Piano sanitario nazionale 1998-2000".
7. Decreto 28 settembre 1999: "Programma nazionale per la realizzazione di strutture per le cure palliative".

L'IPOGLICEMIA E L'ANZIANO

Fiore V.

INTRODUZIONE

L'incremento dell'età media della popolazione a cui si è assistito negli ultimi decenni, soprattutto nei paesi occidentali, ha indirettamente portato i sanitari ad occuparsi di un numero sempre maggiore di quadri morbosi specifici della senescenza. Tra gli ultrasessantacinquenni, i disturbi metabolici sono ampiamente rappresentati; in questo ambito meritano un'attenzione particolare le sindromi ipoglicemiche.

Alla base di questo interesse coesistono sia la maggior morbilità del soggetto anziano (e di conseguenza, la più alta probabilità di interazioni farmacologiche anche con presidi non direttamente destinati al controllo glicemico) sia le modificazioni del metabolismo glicidico correlate all'età e le variate abitudini alimentari durante l'invecchiamento.

Il glucosio è il substrato fondamentale per il metabolismo e la funzione cerebrale ed è l'unico substrato endogeno in grado di assicurare energia ai neuroni sebbene in condizioni sperimentali, il cervello possa utilizzare substrati diversi (chetoni o lattato).

Sul piano metabolico il cervello dipende da un apporto ematico costante di glucosio. Nell'anziano, l'apporto cerebrale di questo substrato è più problematico che nel giovane giacché la concomitante presenza di arteriopatia obliterante dei vasi epiaortici può determinare riduzione del flusso ematico. Dal momento che l'apporto di glucosio cerebrale è funzione della glicemia (arteriosa) e del flusso ematico, una riduzione di quest'ultimo, deve essere compensato da un aumento del primo (o da una sua non diminuzione) affinché non si verifichi neuroglicopenia (1, 2).

Con l'aumentare dell'età si verifica un lento ma continuo deterioramento dell'equilibrio glicometabolico che tende a divenire precario predisponendo l'anziano sia al diabete che

all'ipoglicemia - anche solo relativa - anche in assenza di trattamenti farmacologici ipoglicemizzanti (3).

Le cause di questo lento declino dell'omeostasi glicemica e metabolica sono chiare solo in parte (Fig. 1).

SINTOMI DI IPOGLICEMIA

Il quadro clinico dell'ipoglicemia nell'anziano è caratterizzato dalla variabilità e spesso dalla aspecificità dei sintomi, spesso minimi, anche a valori di glicemia estremamente bassi tanto da confondersi con sfumate sindromi psico-neurologiche o di incerto significato. La percezione dei disturbi da parte del malato può essere attutita e, inoltre, non necessariamente si assiste ad una pronta regressione della sintomatologia dopo somministrazione di glucosio. La variabilità del "corredo sintomatologico" è dovuta alla neuroglicopenia che si verifica quando la glicemia "cade" al di sotto del valore di 45 mg/dl senza che si realizzi una pronta risposta degli ormoni della controregolazione cosicché si instaurano sintomi neurologici aspecifici e nei casi più estremi deficit focali fino al coma (4).

L'esperienza proveniente da studi in cui l'ipoglicemia era indotta sperimentalmente in anziani non diabetici, la "consapevolezza dell'imminente verificarsi di qualcosa di spiacevole" (unawareness degli autori anglosassoni) era scarsa, con una minore percezione dei sintomi "autonomici" riferiti come di minore intensità rispetto a quanto riportato da giovani adulti sani. Negli anziani diabetici, la ridotta capacità di ricognizione dei sintomi può essere messa in relazione anche ad una inadeguata educazione e preparazione all'"evento ipoglicemia" (5, 6,7).

Uno studio condotto su una coorte di anziani diabetici in Manchester, in terapia insulinica e/o con ipoglicemizzanti (OHA) rivelava che i sintomi di ipoglicemia più comunemente riconosciuti erano non specifici ed includevano: sensazione di debolezza e svenimento, in-



Fig. 1 – Fattori che influenzano l'equilibrio glicemico nell'anziano.

stabilità, vertigini e sonnolenza (6,8).

Allo stesso modo uno studio retrospettivo in Edimburgo che riguardava anziani con diabete di tipo 2 (T2DM) in terapia con insulina verificava come più frequenti sintomi: l'instabilità di equilibrio, la scarsa concentrazione e una lieve sensazione di "testa vuota". Inoltre, venivano ampiamente segnalati il tremore (71%) e la sudorazione (75%) (6,9).

L'analisi fattoriale dei sintomi di ipoglicemia in persone anziane ha rivelato distinti raggruppamenti di sintomi neuroglicopenici e autonomici mentre la cefalea e la nausea, tipiche espressioni dell'ipoglicemia dei giovani adulti, sono rare (6).

Matyka et al comparavano le risposte ad una moderata ipoglicemia in non diabetici anziani e giovani. Negli anziani, la soglia glicemica alla quale si ha consapevolezza di ipoglicemia e quella per l'inizio di disfunzione cognitiva sono simultanee, a conferma di un più alto rischio di sviluppare neuroglicopenia poiché la reazione di allarme dell'ipoglicemia non precede l'insorgenza della disfunzione cognitiva. Non è possibile in tal modo prendere le appropriate precauzioni prima che ci sia la progressione alla confusione disabilitante e alla incoordinazione neuro-psichica associata alla neuroglicopenia (10).

In definitiva, l'anziano ha una minore percezione dei sintomi dell'ipoglicemia, specie di quelli autonomici. Tale difetto è rilevabile sia per quanto riguarda la "soglia" glicemica (l'anziano li avverte a una glicemia più bassa del normale), sia per quanto riguarda l'inten-

sità (ridotta nell'anziano). Riguardo alla funzione cognitiva, è stato dimostrato che il suo deterioramento, nell'anziano, inizia prima (cioè ad una glicemia più alta) che nel giovane. È verosimile, anche se non dimostrato, che le risposte di ormoni, sintomi e deterioramento della funzione cognitiva dopo alcune ipoglicemie precedenti nell'anziano diano luogo allo stesso quadro di "hypoglycaemia unawareness" descritta nel giovane (6,11). Questo fenomeno va quindi tenuto presente ogni qual volta un anziano diabetico venga trattato con farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina (11). Quanto detto ha una grande rilevanza clinica giacché la preminenza di sintomi neurologici durante ipoglicemia in persone anziane può erroneamente essere interpretata come evento cardiocircolatorio acuto (ischemia cerebrale transitoria, insufficienza vertebro-basilare, attacco vaso-vagale o aritmia cardiaca).

La severa caduta ipoglicemica rimane quindi una possibilità da tenere presente nella diagnosi differenziale di fronte ad un paziente anziano in stato stuporoso o comatoso.

Di questo avviso è Mori che raccomanda ai medici emergentisti di considerare l'ipoglicemia nella diagnosi differenziale dello stupore e del coma negli anziani anche in assenza di somministrazione di farmaci antidiabetici; giacché possono essere fattori predisponenti la malnutrizione dovuta a malattie croniche e la disfunzione epatica e renale oltre che una non corretta gestione dell'alimentazione (12). La mancata identificazione dello "stress ipoglicemico" può indirizzare il sanitario a ma-

novre e/o a procedimenti diagnostici costosi, fuorvianti e non ultimo, dannosi per il paziente stesso. Certo è che i dati scientifici a nostra disposizione anche se non numerosi sono indicativi: l'ipoglicemia nell'anziano è sottostimata (6).

L'analisi retrospettiva dei ricoveri ospedalieri nei primi 6 mesi del 2000 nel nostro Reparto di Emergenza confermava questo "trend" con una statisticamente significativa incidenza di ricoveri per vasculopatie cerebrali in luogo di severe ipoglicemie (4).

Le manifestazioni neuroglicopeniche dell'ipoglicemia possono inoltre essere confuse con eventi primitivamente neurologici come nei casi in cui si hanno episodi di emiparesi.

D'altra parte l'ipoglicemia negli anziani ultraottantenni, se non prontamente riconosciuta può essere realmente causa di severo danno cerebrale tanto da determinare segni e sintomi focali (emiparesi) (5).

Concomitanti disturbi circolatori causati da difetti di pompa o da arteriosclerosi, possono rendere critico l'apporto ematico a livello cerebrale. Il cattivo apporto di glucosio, come precedentemente detto, in una situazione di difettoso apporto ematico per patologia vascolare concomitante, può essere motivo di sofferenza cerebrale: ovviamente nei soggetti anziani questa condizione appare particolarmente evidente per la più estesa arteriosclerosi, per condizioni morbose concomitanti e per multiple carenze nutrizionali (15,16).

Una componente rilevante nell'insorgenza del deficit neurologico transitorio viene invece attribuita da Silas allo spasmo vascolare più facile ad insorgere nell'età anziana (19).

L'importanza di effettuare una rapida valutazione della glicemia con il verificarsi dei primi segni di emiplegia appare evidente; infatti se riconosciuta con tempestività la condizione di ipoglicemia, tutto il quadro clinico può essere corretto con la somministrazione di glucosio endovena.

L'EZIOLOGIA

Dati relativi all'omestasi glico-metabolica individuano modificazioni sin dalla III°-IV° decade di vita con una tendenza progressiva al deterioramento durante la fase senile. Nel corso degli anni si assiste alla perdita di quel sottile equilibrio esistente tra secrezione insulinica, produzione epatica di glucosio e utilizzazione

periferica di glucosio insulino-mediata. Non bisogna dimenticare, inoltre che l'anziano ha frequentemente un'alterazione dell'assorbimento gastroenterico anche se non strettamente legato a gravi patologie in atto. Sicuramente la malnutrizione da malattie croniche e la fisiologica involuzione del metabolismo epatico e renale possono essere fattori predisponenti a slatentizzare l'ipoglicemia (19).

È sicuramente da non sottovalutare la riduzione della massa muscolare tipica dei soggetti anziani legata a varie cause: meccanismi di fisiologica involuzione, riduzione dell'attività fisica, riduzione della quota di nutrienti, in particolare di minerali, alterazioni metaboliche. La riduzione della massa muscolare avviene a spese della componente adiposa che tende ad avere un incremento relativo; tuttavia va precisato che se si prende in considerazione una popolazione come quella diabetica, l'obesità frequentemente associata al diabetico di tipo 2 più giovane non è così comune tra i diabetici anziani, a conferma di una perdita netta della quota muscolare (19).

La riduzione della massa muscolare rende ragione di una ridotta captazione del glucosio insulino-mediata; poiché il ricambio proteico è influenzato dall'insulina, possibili variazioni nel pattern di secrezione e/o di sensibilità sono stati chiamati in causa. I dati in letteratura sembrerebbero indicare che il numero dei recettori per l'insulina è praticamente immutato negli anni così come la sensibilità insulinica nei confronti del metabolismo proteico, sia che venga espressa per il peso corporeo che per la massa magra. Tale normalità riguarda sia l'effetto soppressivo dell'insulina sulla degradazione proteica che la stimolazione dell'ossidazione della leucina osservata in presenza di iperaminoacidemia ed iperinsulinemia. Sicché, il decremento della massa magra nell'invecchiamento non pare dovuto a difetti nell'effetto dell'insulina (20). È stato pure preso in considerazione un difetto nella dinamica postrecettoriale tuttavia non confermato a dimostrazione della ancora non univocità di vedute (21).

IPOGLICEMIA E DIABETICO ANZIANO

La causa più frequente di ipoglicemia nell'anziano è una terapia inappropriata del diabete mellito. Tuttavia è necessario distinguere fra la forma di diabete di tipo 1 ad esordio giovanile, insulino-dipendente (T1DM) e di tipo 2

(T2DM) nella forma T1DM è importante che la terapia insulinica mimi il più possibile la fisiologia (insulina regolare ai tre pasti, insulina ad azione in tarda serata -bed time-) allo scopo non di ottimizzare l'HbA1c, ma di prevenire l'ipoglicemia. Occorre tenere presente, infatti, che i diabetici con T1DM nel periodo senile hanno una elevata probabilità di essere gravati da complicanze micro e/o macroangiopatiche in misura superiore a quella di T2DM invecchiati o con diabete senile; questo può voler dire minore capacità di avvertire i sintomi adrenergici della reazione ipoglicemica. Qualora invece, ci si trovi nella condizione di dover limitare il fabbisogno insulinico a 1 o 2 somministrazioni (utilizzando insuline ritardate o premiscelate) è necessario che la glicemia 4-6 h dopo l'iniezione sia mantenuta al di sopra dei 150-160 mg/dl al fine di mantenere una glicemia di "sicurezza".

Nel T2DM esiste un ritmo circadiano della glicemia con elevazione nelle prime ore del giorno e decremento nel tardo pomeriggio. Questo fenomeno è spesso ignorato nella pratica clinica e può spiegare frequenti episodi di ipoglicemia (11,17,21).

Peraltro, la maggiore incidenza di episodi ipoglicemici nei diabetici anziani non è da ricondurre unicamente agli errori terapeutici giacché esistono altre motivazioni non ancora chiarite completamente; abbiamo già citato circa la possibilità che i segni adrenergici dell'ipoglicemia siano del tutto assenti, mascherati da terapie o patologie concomitanti.

Pochi sono gli studi che hanno confrontato le risposte di ormoni controregolatori, dei sintomi e del deterioramento della funzione cognitiva nel soggetto anziano (normale e non diabetico) rispetto al soggetto giovane. In anziani sani che diabetici la risposta controregolatoria alla caduta glicemica sperimentalmente indotta era pressoché sovrapponibile per quanto concerne l'adrenalina e la noradrenalina normale (18,10); mentre si osservava un discreto rallentamento nella cinetica della risposta del GH e del cortisolo. Né d'altra parte esiste unità di vedute sulla risposta del glucagone che viene osservata ridotta (22, 10) ma anche normale (10).

Altro difetto osservato nel diabetico anziano al contrario del giovane è la mancanza del dawn phenomenon caratterizzato da un'iperglicemia nelle prime ore della mattina molto probabilmente conseguente al picco secreto-

rio notturno del GH: poiché tale picco secretorio del GH è risultato assente in tutti i soggetti anziani ed in grandissima parte di quelli diabetici esaminati, è stata quindi postulata un'alterata regolazione del metabolismo glicidico notturno a causa del mancato stimolo iperglicemico di tale ormone (18).

La prima conseguenza di quanto detto è la necessità di utilizzare molecole a più breve durata d'azione introducendo il concetto di una terapia sempre più personalizzata instaurata e gestita da personale specialistico. Vale la pena di ricordare come gli anziani abbiano necessità di seguire schemi terapeutici appropriati che li proteggano al massimo da involontari errori di assunzione dei farmaci.

IPOGLICEMIE ASSOCIATE A TUMORI

Una caduta dei livelli glicemici può essere la conseguenza della presenza di tumori che possono essere insulino secernenti a sede pancreatica, di frequenza rara nell'anziano, così come a sede extrapancreatica (18). Nel caso degli insulinomi l'ipoglicemia è legata alla iperinsulinemia di insulina; nei rimanenti tumori extrapancreatici l'ipoglicemia appare in relazione a diversi meccanismi (23).

Nei grandi tumori mesenchimali è noto che la causa dell'ipoglicemia è stata ricondotta alla produzione neoplastica di IGFII; sebbene le ipoglicemie che derivano da tumori extrapancreatici non necessariamente sono associate ad elevati livelli di IGFII o iperreattività recettoriale e questi non rappresenta l'unico meccanismo. Infatti la presenza di metastasi epatiche determina riduzione della riserva del glicogeno e della quantità di glucagone e insulina utilizzati, nonché in caso di massiva invasione epatica l'ipoglicemia è quindi dovuta a insuccesso nella risposta controregolatoria del glucagone e epinefrina. Nei casi di massiva invasione epatica metastatica possono verificarsi ulcere peptiche con produzione di gastrina e malassorbimento (24, 25).

In ogni caso, quale che sia la causa, vuoi le condizioni del paziente, vuoi la natura maligna e/o la stadiazione del tumore stesso ne rendono impossibile l'asportazione chirurgica, e purtroppo non sempre la sola terapia medica e la somministrazione di glucosio possono essere sufficienti ad impedire l'exitus (10, 25).

IPOGLICEMIA E CARENZA DI MICRONUTRIENTI

L'importanza di un adeguato regime dietetico rappresenta il presidio imprescindibile per prevenire l'ipoglicemia nella popolazione anziana sana; è stato osservato, infatti che l'aumentare dell'età si associa ad una modificazione delle concentrazioni di micronutrienti nell'organismo (26).

Gli individui anziani hanno un rischio più elevato, rispetto ad individui giovani sani di sviluppare una deficienza di elementi traccia e micronutrienti: alla base vi sarebbero modificate abitudini e richieste dietetiche, modificazioni fisiologiche età-correlate, il frequente uso di farmaci e la presenza di malattie croniche che si associano ad un consumo o escrezione di tali elementi.

La carenza di micronutrienti od il loro alterato metabolismo possano influenzare l'omeostasi glicidica: anche se il meccanismo di azione non è ancora del tutto chiaro

Cromo, zinco, rame, selenio, fluoro e ferro sono tra i principali elementi in discussione (26). Una differenza statisticamente significativa nelle donne anziane si è anche osservata con riferimento ai livelli sierici di alfa-tocoferolo, e Vitamina C, associate a carenza di zinco e selenio (27).

Il Cromo, in particolare è un elemento essenziale indispensabile per il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi; una sua carenza è stata associata al diabete dell'adulto e a malattie cardiovascolari. Quando viene supplementato nella dieta non solo si produce un miglioramento della tolleranza ai carboidrati e dei livelli sierici di HDL ma si osservano pure una normalizzazione dei livelli di glicemia con alleviazione dei sintomi della ipoglicemia (28). Esistono dati suggestivi del ruolo benefico svolto dal cromo. In primo luogo si assiste ad una regressione del corredo sintomatologico dell'ipoglicemia. Pazienti con forma sintomatica la cui alimentazione era integrata di cromo per tre mesi riferivano la scompar-

Tab. 1 - Interazioni farmacologiche che potenziano l'effetto ipoglicemizzante

Principio interferente	Meccanismo
Ac acetisalicilico	↑ risposta all'insulina
Salicilati	↑ assorbimento periferico del glucosio
Cloruro ammonio	↓ clearance della Cl.
Cloramfenicolo	↑ emivita
Diltiazem	non noto
Antiacidi	↑ assorbimento della Gl
FANS	non noto
Cimetidina	↓ metabolismo della Cim.
Ciprofloxacina	(severo) non noto
Clofibrato Gemfibrozil	spiazzamento della Glibenclamide dai siti di legame proteico; competizione per la secrezione tubulare renale
Alcool	Inibisce la neoglucogenesi
β-Bloccanti	bloccano l'azione iperglicemizzante delle catecolamine blocco dei recettori β
	↑ azione dell'insulina - ↓ sistema adrenergico
Antibiotici	↓ fabbisogno insulinico in corso di infezione
Fluconazolo	↓ metabolismo
Furosemide	non noto
Miconazolo	non noto
Nifedipina	non noto
Ranitidina	non noto

sa della astenia con miglioramento del tremore, della instabilità e dei sintomi di disorientamento (29).

Inoltre, a 4 h da un pasto di glucosio, dopo dieta con supplemento di cromo, si verificava il ripristino dei valori di glucosio verso la norma ed in vitro, il legame dell'insulina al recettore insulinico presente su globuli rossi ed il numero dei recettori insulinici incrementavano a dimostrazione di un ruolo dell'elemento nella eziologia dell'ipoglicemia. Esistono ulteriori dati che sembrerebbero indicare un effetto anche su altri ormoni controregolatori (30). Occorre precisare, ad ogni modo che i migliori risultati sono stati finora ottenuti nei casi di ipoglicemia reattiva (29, 30).

IPOGLICEMIE IN CORSO DI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Occorre anche considerare quelle sostanze farmacologiche e non, che possono essere

causa di ipoglicemia particolarmente marcata: queste sostanze interferiscono con il metabolismo glicidico influenzando per lo più la secrezione e/o la sensibilità tissutale (nella tabella 1 sono illustrati i meccanismi di azione delle principali interazioni farmacologiche).

CONCLUSIONI

Da questa revisione dell'argomento possiamo affermare che la migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dei fenomeni ipoglicemici che si verificano è necessaria al fine di prevenire ricoveri superflui e costosi e/o eventi drammatici, non solo nei pazienti affetti da diabete mellito ma più in generale nell'età avanzata. La consapevolezza del frequente verificarsi di tale quadro morboso potrà contribuire ad una sempre maggiore conoscenza dei processi glicometabolici dell'invecchiamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Evans M.L., Matyka K., Lomas J., Pernet A., Cranston I.C., Macdonald I., Amiel S.A.: Reduced counterregulation during hypoglycaemia with raised circulating nonglucose lipid substrates: evidence for regional differences in metabolic capacity in the human brain? *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (8); 2952-9.
2. Cranston I., Marsden P., Matyka K., Evans M., Lomas J., Sonksen P., Maisey M., Amiel S.A.: Regional differences in cerebral blood flow and glucose utilization in diabetic man: the effect of insulin. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 1998; 18(2); 130-140.
3. Jackson RA, Blix PM, Matthews JA et al. Influence of ageing on glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol. Metab.* 1982; 55: 840-48.
4. Brierley E.J., Broughton D.L., J. O.W.F.: Alberti KGMM. Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counterregulatory responses. *Q J Med* 1995; 88: 439-445.
5. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Altered responses to hypoglycaemia of healthy elderly people. *6. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 1341-1348.
7. V. McAulay, I.J. Dearj, .M. Frier. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabetic Medicine*, 18, 690-705.
8. Pozzilli P., Occhigrossi F, Buzzetti R, Fiore V. Record books and patients with NIDDM: A waste of time? *Diabetes Care.* 1988; 3(11): 299-300.
9. Thomson FJ, Masson EA, leeming JT, Boulton AJM. Lack of knowledge of symptoms of hypoglycaemia by elderly diabetic patients. *Age Ageing* 1991; 20: 404-406.
10. Japp. A.J., Jones G.C., McCrimmon R.J. et al. Perceived symptoms of hypoglycaemia in elderly Type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diab med* 1998; 15: 398-401
11. Matika K., Evans M., Lomas J., Cranston I., McDonald I., Amiel SA.: Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycaemia in normal aging in health men. *Diabetes care* 20; 135: 1997.
12. G.B. Bolli.: Ipoglicemia e aspetti peculiari della controtregolazione nel diabete senile. *Il diabete, suppl n 2 (9), 62-62, 1997.*
13. Mori S., Ito H.: Hypoglycaemia in the elderly. *J.P.N. J. Med.* 27(2); 160-6: 1988
14. Fiore V, Nocilli A, Segatori F. Il livello glicemico nell'anziano diabetico. *Aterotrombosi 2000. EDS Raffa S, Marci M; CESI, Roma 131-134: 2000.*
15. Vanpee D., Donckier J., Gilet J.B.: Hemiplegia hypoglycaemia syndrome. *Eur J. Emerg Med.* 1999; 6(2); 157-9.
16. Lawrence M.D.: Hemiplegia in a diabetic producing inulateral peripheral neuritis and hypoglycaemia attacks. *Lancet.* 1967; 1; 1321-2:.
17. Yoo J., Peter S., Kleinfels M.: Transient hypoglycaemic hemiparesis in a elderly patient. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1986; 34; 497-8.
18. Fiore V., Signore A., Parisi A., Leonetti F., Tamburrano G., Pozzilli P. and Andreani D.: Double blind study with Acarbose: Effect on insulin metabolism and insulin action in Type 1 diabetes. *Recent Advances on Hypoglycemia.* Editors: D. Andreani, P.F. Lefebvre, V. Marks, G. Tamburrano. *Serono Symposia, Raven Press.* 1992. Vol. 89; 283-285
19. Silas J.H., Grant D.S., Maddocks J.L. Transient hemiparetic attack due to unrecognized nocturnal hypoglycaemia. *Br med J.* 1981; 282; 131-3.
20. Tamburrano G., Ciampalini P.: Ipoglicemia nell'anziano. In "Ghiandole endocrine ed invecchiamento". Eds D. Andreani, M. Motta. 1990;108-118.
21. Arshag D. Mooradian.: La gestione del diabete nei pazienti più anziani. da *Diabetes Spectrum* 12(2), 1999, in *Annual Review of Diabetes* 2000; 137-45.
22. Fugakawa N.K.: Minaker KL, Rowe JW, Matthews DE, Bier DM, Young VR. Glucose and amino acid metabolism in aging man: differential effects of insulin metabolism .1988; 37; 371-7.
23. Fanelli C. et al.: Meticulous prevention of hypoglycaemia (near) normalizes magnitude and glycaemic thresholds of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycaemia in intensively treated patients with IDDM of short duration. *Diabetes.* 1993; 42; 1683
24. Ortiz-Alonso F.J. et al. Hypoglycaemia counterregulation in elderly humans relationship to glucose level. *25. Am. J Physiol.* 1994; 267; E497.
26. Hrcnciar J.: Neuroglycopenic syndromes in malignant tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55(5):833-9.
27. Widmer U. et al. : Is extrapancreatic tumor hypoglycemia associated with elevated levels of insulin-like growthfactor II? *Gastroenterology.* 1977; 72(2):334-7.
28. Younus S, Soterakis J, Sossi AJ, Chawla SK, LoPresti PA Hypoglycemia secondary to metastases to the liver. A case report and review of the literature. *Age Ageing* 1974; Nov;3(4):203-8.
29. Ekmekcioglu C.: The role of trace elements for the health of elderly. *Nahrung Oct.* 2001; 45(5):309-16.
30. Arnaud J., Favier A., Hercberg S.: Micronutrient status in elderly people *Monget AL, Galan P, Preziosi P, Keller H, Bourgeois C. Clin Physiol Biochem.* 1986; 4(1):31-41.
31. Anderson RA. Chromium metabolism and its role in disease processes in man. *Metabolism Apr.* 1987; 36(4):351-5.
32. Anderson R.A., Polansky M.M., Bryden N.A., Bhatena S.J., Canary J.J. Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. *Biol Trace Elem Res.* 1988; 17:229-36.
33. Clausen J. Chromium induced clinical improvement in symptomatic hypoglycemia. *J Nutr.* 132(4). 2002; 697-702.

LE IPONATREMIE IN GERIATRIA

Vetta F.

Il metabolismo del sodio è determinante nell'omeostasi idroelettrolitica intra ed extracellulare ed il suo contenuto nell'organismo dipende dall'equilibrio tra introito alimentare ed escrezione urinaria, dato che, in condizioni fisiologiche, le perdite extrarenali sono di scarso rilievo. In Italia un recente studio ha messo in evidenza che l'introito alimentare quotidiano medio di Na^+ oscilla tra i 160 ed i 190 mmol/die, mentre la quota raccomandata dall'OMS è fino a 100 mmol/die. L'intake alimentare, nell'anziano, sembra oscillare in funzione del grado culturale, di condizioni socio-economiche e fisiopatologiche quali l'ipogeusia e l'iposmia che comunemente si associano alla senescenza. Il Na^+ , eccezion fatta per una percentuale del 2-5% è contenuto per la massima parte nel liquido extracellulare. Mentre il 40% del Na^+ totale è localizzato nel tessuto osseo, dove non prende parte ai principali processi fisiopatologici di omeostasi dell'organismo, circa il 60% è prontamente disponibile per le reazioni biochimiche volte alla regolazione dell'omeostasi cellulare e dell'organismo in toto. Considerando che il volume extracellulare rappresenta circa il 20% del peso corporeo totale (5% sotto forma di volume plasmatico e 15% come liquido interstiziale), in un soggetto di 70 Kg con una natremia di 140 mmol/L, il contenuto extracellulare di Na^+ sarà di circa 1.960 mmol. Inoltre, sebbene il liquido intracellulare sviluppa un volume circa doppio di quello extracellulare, corrispondendo pertanto al 40% del peso corporeo totale, la quota corrispondente di Na^+ sarà di appena 120-150 mmol, stante la bassa concentrazione dell'elettrolita a questo livello (< 5 mmol/L).

Nel soggetto anziano intervengono numerose condizioni fisiopatologiche in grado di interferire con l'omeostasi idroelettrolitica. In linea generale, nonostante le fisiologiche variazioni della composizione corporea con un

incremento della Fat Mass a detrimento della Fat Free Mass, con conseguente riduzione dell'acqua corporea totale (dal 65-70% del ventenne al 45-50% del peso corporeo totale del settantacinquenne), i livelli sierici basali degli elettroliti, l'osmolarità e la secrezione di ADH non si modificano con l'età. Per quest'ultimo ormone, che viene liberato principalmente in funzione dell'osmolarità plasmatica, si è visto che la soglia di secrezione non varia in funzione dell'età, quantunque vi sia una minor capacità di risposta, età-relata, allo stimolo volume-pressione.

Quando l'azione dell'ADH non è sufficiente, interviene lo stimolo della sete a garantire un adeguato equilibrio idro-elettrolitico. Questo stimolo deriva dalla disidratazione di alcuni osmocettori localizzati nel SNC in una regione che si estende dall'area preottica dell'ipotalamo fino a coinvolgere, posteriormente, la porzione circostante il III ventricolo e la zona incerta. Quando si manifesta una deplezione di volume del liquido extracellulare, il sistema Renina-Angiotensina congiuntamente al sistema barocettoriale cardiaco stimolano l'assunzione di liquidi. Nel soggetto anziano la riduzione dei livelli plasmatici di RA e l'alterazione barocettoriale giustificano la riduzione dello stimolo della sete così comune in molti pazienti anziani.

Anche per quanto concerne la funzione emuntoria esistono delle differenze fisiopatologiche rispetto a soggetti più giovani. Infatti, mentre la deprivazione idrica negli adulti comporta una riduzione della diuresi fino a 0.5 ml/min, con una osmolarità urinaria fino a 1100 mOsm/Kg, nei soggetti anziani si potrà notare una contrazione della diuresi non superiore a 1 ml/min, con una osmolarità plasmatica massima di circa 880 mOsm/Kg. La prevalenza di iponatremia (< 130 mEq/L) nei soggetti anziani varia in funzione delle condizioni generali risultando pari al 8% in soggetti home residents, e salendo rispettivamente al 11 e 22% in soggetti ospedalizzati e residenti in RSA. Il riscontro di iponatremia è

Unità Operativa di Medicina Interna
Ospedale "S.S. Gonfalone", Monterotondo, ASL Roma G.

Tab. 1 – Quadro clinico delle iponatremie

- Cefalea
- Astenia
- Stato confusionale
- Dismnesie
- Nausea – Vomito
- Sonnolenza
- Letargia
- Convulsioni
- Coma

importante, visto che, a parità di patologie concomitanti, questa risulta associata ad un aumento della mortalità di circa 7 volte, rispetto a soggetti di pari età con normali livelli di Na⁺. Nella tabella I sono riportati i principali segni clinici di questa disionia, mentre nella figura 1 è descritto l’algoritmo diagnostico per riconoscere le varie forme di iponatremia.

L’iponatremia vera, che nel soggetto anziano è spesso causata da un deficit nella escrezione renale di acqua libera, deve essere distinta dalla “pseudoiponatremia”, una condizione più frequente nell’età avanzata rispetto ad altre classi di età, caratterizzata da bassi livelli serici di Na⁺ associati a osmolarità sierica au-

mentata o normale. La riduzione dei livelli di Na⁺ sono causati dalla elevata concentrazione di altre sostanze osmoticamente attive quali il glucosio, in caso di diabete scompensato, trigliceridi, in caso di dislipidemia ed infine plasmaproteine in caso di mieloma multiplo.

IPONATREMIA ISOTONICA

La forma di pseudoiponatremia da dislipidemia o da plasmaproteine può essere definita isotonica, visto che i valori dell’osmolarità plasmatica non sono influenzati dai trigliceridi o dalle proteine. Oltre alla forma isotonica, dobbiamo ricordare l’iponatremia ipotonica e quella ipertonica.

IPONATREMIA IPOTONICA

È caratterizzata da una riduzione dell’osmolarità plasmatica (< 280 mOsm/Kg) e richiede una valutazione delle condizioni di volemia, potendosi distinguere a sua volta una forma euvolemica, iper ed ipovolemica.

a. Iponatremia ipotonica ipovolemica

In questa forma è presente una riduzione contemporanea del patrimonio di Na⁺ ed

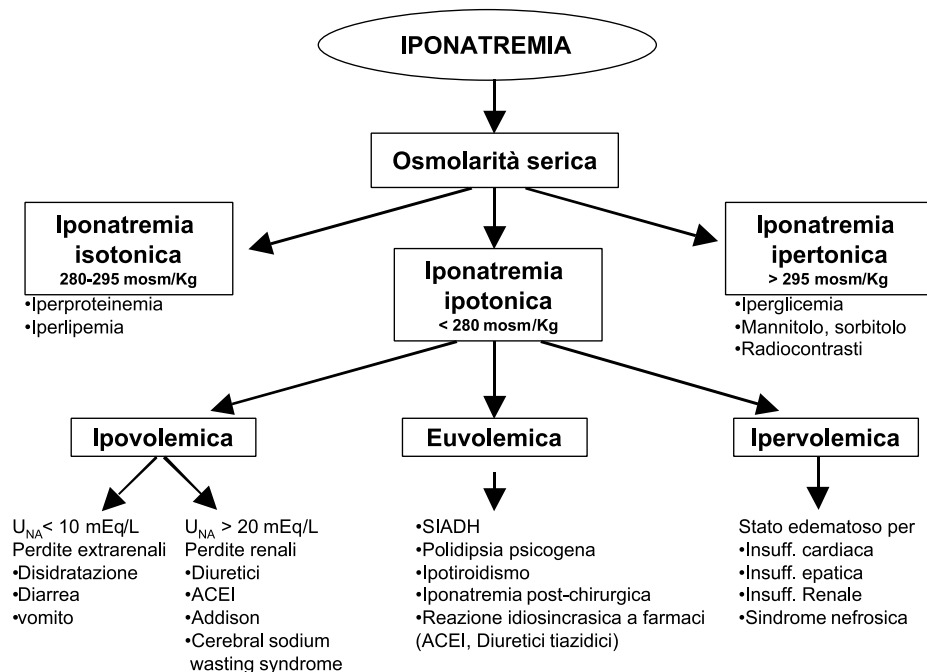


Fig. 1 – Algoritmo diagnostico nell’iponatremia.

Tab. 2 – Principali cause di SIADH nel soggetto anziano

Patologie SNC	Traumi cranici Stroke Emorragie subaracnoidee	Encefaliti – Meningiti Neoplasie Porfiria intermittente acuta
Neoplasie	K bronchiale – pancreatico - Prostatico- renale – colon	Linfoma – Leucemia Timoma – Sarcoma
Pneumopatie	TBC – Polmonite Bronchiectasie - Aspergillosi	Ventilazione a pressione positiva K polmonare
Farmaci: 1) che aumentano la produzione di ADH	Antidepressivi: amitriptilina, desipramina, IMAO, fluoxetina Carbamazepina, Clofibrato	Neurolettici: Aloperidolo, flufenazina, tioridazina Chemioterapici: Vincristina Ciclofosfamide
2) che potenziano l'azione di ADH	Carbamazepina, Clorpropamide, Tolbutamide, FANS	Ciclofosfamide, Somatostatina ed analoghi

idrico extracellulare provocata da perdite di liquidi in sede renale o extrarenali. La quota di Na^+ complessiva dell'organismo è ridotta, e per mantenere un adeguato volume intravasale, si nota un aumento nella secrezione di ADH. Per tale motivo le perdite di Na^+ ed acqua vengono bilanciate soltanto da un aumento dell'acqua libera. È opportuno effettuare una valutazione della quota di Na^+ urinario, visto che concentrazioni $< 10 \text{ mEq/L}$ indicano una perdita extrarenale come nel caso di vomito, diarrea o disidratazione. Concentrazioni urinarie $> 20 \text{ mEq/L}$ sono specifiche, invece, di perdite renali, per:

- danni parenchimali diretti;
- forme iatrogene (ACEI, diuretici);
- deficit degli ormoni mineralcorticoidi;
- Cerebral sodium wasting syndrome.

Quest'ultima sindrome sembra in relazione ad una aumentata secrezione del peptide natriuretico cerebrale con soppressione della secrezione di Aldosterone ed incremento della quota circolante di ADH volta al riequilibrio della volemia.

La terapia si basa sulla somministrazione di una soluzione salina isotonica (ipotonica in caso di natremia molto bassa, per evitare danni neuronali da richiamo osmotico di fluidi intracellulari), o Ringer lattato. In caso di sospetto morbo di Addison è opportuno instaurare una terapia steroidea in attesa della definizione bio-umorale.

b. Iponatremia ipotonica euvolemica

Numerose sono le condizioni patologiche in grado di favorire questo tipo di disionia:

- **SIADH.** Questa sindrome è caratterizzata da una primaria iperincretione di ADH, in assenza di stimoli osmotici o di volemia, ma quale conseguenza, in genere, di lesioni cerebrali o dei barocettori toracici. Nel soggetto anziano cause meno insolite, rispetto ad altre classi di età, possono essere le forme iatrogene da SSRI (Fluoxetina) e soprattutto forma paraneoplastiche come nel caso del carcinoma polmonare a piccole cellule. In alcuni anziani, in genere quale sequela di danni organici cerebrali, ma anche in corso di malnutrizione proteico-energetica, infezioni polmonari, etc., si riscontra un riequilibrio transitorio o permanente dell'osmostat a livelli più bassi, in presenza, quindi, di una normale risposta dell'ADH, ma per valori osmolari minori. Clinicamente questa sindrome è caratterizzata da iponatremia, ridotta osmolarità plasmatica ($< 280 \text{ mOsm/L}$), aumentata osmolarità urinaria ($> 150 \text{ mOsm/L}$) con sodio urinario $> 20 \text{ mEq/L}$, assenza di insufficienza cardiaca, epatica e/o renale e normale funzione tiroidea e corticosurrenalica. Un altro aspetto tipico di questa sindrome è il riscontro di bassi livelli di azotemia con BUN $< 10 \text{ mg/dL}$, tanto che valori elevati, indice di ipovolemia, escludono la diagnosi di SIADH. Un altro dato di laboratorio di fre-

quente riscontro è un valore di uricemia ai limiti bassi, anche qui, come per l'azotemia per una aumentata clearance in risposta all'overload di volume. Il riscontro di sodio urinario > 20 mEq/L trae origine dalla natriuresi compensatoria all'aumentato volume extracellulare, dato che l'attivazione del network neuro-endocrino a ciò preposto, con inibizione del sistema simpatoadrenergico, del SRA ed aumentata secrezione del peptide natriuretico atriale. Questa sindrome tuttavia tipicamente non presenta mai una espansione della volemia tale da indurre ipervolemia e quindi ipertensione o edemi. Le cause più frequenti di SIADH sono riportate nella Tabella 2.

- **Ipotiroidismo.** Rappresenta una rara causa di iponatremia, che tuttavia è opportuno considerare ogni qualvolta ci si trovi di fronte a questo tipo di disionia. Si pensa che alla base di questa forma di iponatremia vi sia una ritenzione idrica causata da livelli inappropriatamente elevati di ADH.
- **Polidipsia psicogena.** È caratterizzata da una eccessiva assunzione di liquidi (in genere superiore a 10 L/die), con una situazione di euvoolemia che è garantita da una poliuria secondaria, con sodio urinario elevato (> 20 mEq/L), osmolarità urinaria e concentrazione sierica di ADH ridotte. Questa forma è in genere associata a demenza, indipendentemente dall'etiologia, nonché a disturbi della sfera psico-affettiva. Un quadro simile si riscontra nei soggetti con potofilia nei confronti della birra che, per il suo basso contenuto in Na^+ (< 5 mEq/L), può favorire una iponatremia soprattutto in soggetti con cirrosi epatica per la consensuale presenza di valori aumentati di ADH.
- **Reazione idiosincrasica a diuretici.** È una situazione che si verifica soprattutto in donne anziane in trattamento con tiazidici entro pochi giorni dall'inizio della terapia. Questa forma euvolemica, si differenzia dalla forma classica di iponatremia da diuretici che è associata ad una ipovolemia. Il meccanismo alla base di questa situazione non è noto, ma si ritiene che derivi dalla coincidenza di una eccessiva perdita renale di sodio e di una ritenzione idrica.
- **Reazione idiosincrasica ad ACEI.** Questi farmaci possono favorire una polidipsia di origine centrale, nonché un'aumentata secrezione di ADH. Entrambe queste alterazioni

concorrono ad una ridotta concentrazione di Na^+ .

- **Iponatremia post-chirurgica.** Questa forma, che si sviluppa più comunemente nei primi due giorni dall'intervento chirurgico, nonché nelle donne in fase premenopausale, è in genere determinata da una eccessiva liberazione di ADH in risposta allo stress chirurgico. Può essere favorito anche dall'impiego di soluzioni ipotoniche somministrate per via parenterale.

Il trattamento farmacologico è ovviamente rivolto a correggere prontamente i sintomi neurologici. A tal fine sarà opportuno programmare una strategia terapeutica tesa a raggiungere una concentrazione sierica di Na^+ di circa 125-130 mEq/L in modo non troppo rapido, per evitare i fenomeni di demielinizzazione osmotica descritti in letteratura. Le linee guida consigliano di aumentare la concentrazione sierica di Na^+ non oltre 1-1.5 mEq/L/h per un limite che tuttavia non deve essere inferiore a 25-30 mEq/L nelle prime 48 h. Quando i sintomi neurologici regrediscono sarà opportuno rallentare il tasso di incremento nella concentrazione sierica di Na^+ a non più di 0.5-1 mEq/L/h. Si utilizzeranno soluzioni saline ipertoniche (3%) associate a somministrazione parenterale di Furosemide. La quantità di soluzione salina, la sua velocità di infusione, nonché la quota di diuretico da somministrare, devono essere valutati in funzione del bilancio idro-elettrolitico, che dovrà essere monitorato ogni 6 h, almeno fino a quando non siano regrediti i sintomi neurologici. Da questo momento possono essere utilizzate anche strategie terapeutiche meno aggressive, basate sulla associazione di furosemide con soluzioni saline isotoniche, da utilizzarsi in pazienti asintomatici con valori di $\text{Na}^+ < 120$ mEq/L, oppure sulla semplice restrizione idrica (0.5-1 L/die). La Demeclociclina, al dosaggio di 600-1200 mg/die, può essere vantaggiosa in questi pazienti, vista la capacità di inibire l'azione di ADH sul tubulo distale. L'utilizzo di questo farmaco, tuttavia, è gravato sia dal fatto che la sua azione può iniziare a manifestarsi anche a distanza di una settimana, che dall'aumentato rischio di una sindrome epato-renale in pazienti con cirrosi epatica. Infine, in caso di cerebral sodium-wasting syndrome è consigliato l'utilizzo di Fludrocortisone.

c. Iponatremia ipotonica ipervolemica.

Questa forma è caratterizzata dalla presenza di edemi, essendo in genere associata a condizioni cliniche quali: insufficienza cardiaca, renale, epatica, o a sindrome nefrosica. In questa forma la quota complessiva di Na⁺ è aumentata anche se in misura minore rispetto al compartimento idrico per un consensuale incremento sia dell'ADH che dell'Aldosterone. La concentrazione urinaria di Na⁺ è in genere < 10 mEq/L, a meno che il paziente non sia in terapia con diuretici.

In questi pazienti il trattamento medico elettivo si basa sulla restrizione idrica (< 1 L/die) associata a terapia con diuretici e stretto monitoraggio del bilancio idro-elettrolitico. L'utilizzo di soluzioni ipertoniche (3%) deve essere fatto con estrema prudenza al fine di evitare un sovraccarico di volume, limitandolo a pazienti con sintomi neurologici significativi e con livelli di natremia < 110

mEq/L. Anche in questo caso sarà opportuno utilizzare una posologia contenuta in 100-200 cc associandola alla terapia diuretica.

IPONATREMIA IPERTONICA

Questa forma è in genere associata ad iperglicemia, soprattutto in presenza di rapidi incrementi della stessa. L'aumentata concentrazione extracellulare di glucosio richiama liquidi, favorendo una riduzione della concentrazione di Na⁺, che è pari a circa 1.6 mEq/L per ogni 100 mg/dL di glucosio al di sopra della soglia dei 200 mg/dL. Questa forma di iponatremia, che può essere causata anche dalla somministrazione parenterale di soluzioni ipertoniche (mannitolo, glicerolo, etc.) va distinta dalla pseudoiponatremia visto che la concentrazione di Na⁺ realmente si riduce. L'approccio terapeutico è volto a rimuovere il momento etiologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Fraser C.L., Arieff AI.: Epidemiology, pathophysiology and management of hyponatremic encephalopathy. *Am. J. Med.* 1997; 102: 67-75.
2. Harrigan M.R.: Cerebral salt wasting syndrome: A review. *Neurosurgery.* 1996; 38: 152-163.
3. Fried L.F., Palevsky P.M.: Hyponatremia and hypernatremia. *Med. Clin. North. Am.* 1997; 126: 57-64.
4. Anphalan M.: Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49(6): 788-92.
5. Saito T.: Hyponatremia in elderly patients. *Intern Med.* 2001; 40(9): 851.
6. Miller M.: Syndromes of excess antidiuretic hormone release. *Crit. Care Clin.* 2001; 17(1):11-23
7. Kugler J.P., Hustead T.: Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. *Am. Fam. Physician.* 2000; 61(12): 3623-30.
8. Miller M. Hyponatremia: Age-related risk factors and therapy decisions. *Geriatrics.* 1998; 53(7): 32-3.

LE SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE CRONICHE

Panzini E., Lozzi A., Serra F., Pittoni V., Marci M.

Le Malattie Linfoproliferative Croniche (Tab. 1) rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie neoplastiche del linfocita che prediligono l'età avanzata e che sono legate da alcune caratteristiche comuni:

- la espansione di un clone cellulare B o T
 - decorso clinico in genere abbastanza lungo
 - possibilità di remissione completa quasi nulla.
- Tratteremo di seguito le forme di più frequente riscontro e con implicazioni cliniche e terapeutiche di maggior rilievo nella popolazione anziana: la Leucemia Linfatica Cronica e la Leucemia a Cellule Capellute (Hairy Cell Leukemia) o Tricoleucemia.

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

La Leucemia Linfatica cronica (LLCr) in occidente costituisce il 25% delle leucemie, con una incidenza annua per fasce di età di 5,2 casi/100.000 abitanti (55-59 anni) e di 30,4 casi/100.000 (80-84 anni). È una malattia dell'età avanzata con una mediana d'età di insorgenza intorno a 70 anni; solo il 10% dei pazienti è di età < 55 anni (1).

La LLCr è una malattia linfoproliferativa a decorso cronico caratterizzata da linfocitosi persistente nel sangue periferico (> 5000 linfociti/mm³) per l'accumulo di cellule linfoidi monoclonali, e quindi monomorfe, di piccola taglia, a cromatina nucleare addensata, con nucleolo non rilevabile, citoplasma scarso, pallido o lievemente basofilo con caratteristiche immunofenotipiche di cellule apparentemente mature, funzionalmente immunoincompetenti. Allo striscio periferico, in una percentuale di casi intorno al 25-30% la morfologia delle cellule linfoidi non è omogenea per la presenza di elementi più grandi, con caratteri prolinfocitici, immunoblastici e linfoplasmocitoidi.

Il gruppo Franco-Americano-Britannico (FAB) considerando la percentuale di elementi non tipici nel periferico ed integrando lo studio

morfologico con quello immunofenotipico, citochimico e citogenetico ha individuato due sottogruppi:

- LLCr Tipica con elementi prolinfocitoidi < 10%, con sopravvivenza mediana 8,2 anni.
- LLCr Atipica (a cellule miste) con elementi con caratteri prolinfocitoidi in quota >10% ma < 55 %, con prognosi peggiore, spesso associata a trisomia del cromosoma 12 , sopravvivenza mediana di 7,2 anni (2).

Dal punto di vista immunologico in oltre il 95% dei casi le cellule linfatiche della LLCr presentano un fenotipo di membrana di tipo B con coespressione di antigeni pan-B quali il CD19, CD20, CD23, Cd79b, con livelli di Immunoglobuline di superficie (Sig) molto bassi, ma è caratteristicamente e costantemente coespresso l'antigene pan-T CD5.

STADIAZIONE

Negli ultimi 15-20 anni si è tentato di individuare un sistema di stadiazione che avesse le caratteristiche di una facile applicabilità e nello stesso tempo di forti implicazioni in termini prognostici e terapeutici. I sistemi più utilizzati sono quelli proposti da Rai e Binet (Tab. 2) e successivamente modificati (3,4). Questi due sistemi permettono di stratificare ulteriormente i pazienti in tre diverse classi di rischio con relativa aspettativa di vita: basso rischio oltre 10 anni; rischio intermedio circa 5 anni ; alto rischio 1-2 anni (Tab. 3).

Da tali sistemi restano esclusi quei pazienti che presentano alcune peculiarità alla diagnosi, che non necessitano di terapia e che andrebbero identificati come LLCr Indolente (Tab. 4) (5). Oltre allo stadio clinico sono da considerare ai fini prognostici i seguenti fattori:

- Infiltrazione midollare di tipo diffuso. I pazienti con infiltrato midollare di questo tipo hanno una aspettativa di vita di 2-4 anni; quelli con infiltrato midollare di tipo non diffuso (interstiziale, nodulare, misto) una attesa di vita di 8-10 anni.
- Linfocitosi periferica > 50.000/mm³ (6)
- Tempo di raddoppiamento della linfocitosi

Tab. 1 - Classificazione delle Sindromi Lifoproliferative Croniche (11)

Origine B Linfocitaria	Origine T linfocitaria
Leucemia Linfatica cronica B Leucemia Prolinfocitica B Linfoma Splenico a linfociti villosi Leucemia a cellule capellute Leucemia Plasmacellulare	Leucemia Linfatica cronica T Leucemia Prolinfocitica T Sindrome di Sezary Leucemia a grandi linfociti granulati Leucemia/Linfoma a cellule T dell'adulto

- periferica < 12 mesi
- Livello sierico della beta2 Microglobulina > 3,5
 - Anomalie cromosomiche e molecolari. Si rinven-
gono più facilmente negli stadi avanzati;
la più frequente anomalia è rappresentata
dalla trisomia del cromosoma 12 e pare cor-
relata con la LLcr atipica.
 - Percentuale di espressione del CD38 (una al-
ta espressione di tale antigene implica una
prognosi più sfavorevole).

**MANIFESTAZIONI CLINICHE E CRITERI
DIAGNOSTICI**

Esiste una estrema variabilità di quadri clini-
ci potendosi riscontrare pazienti asintomatici,
nei quali viene messa in evidenza una linfocito-
si periferica con inversione della formula
leucocitaria come puro riscontro occasionale,
e pazienti più gravemente compromessi con
presenza di linfoadenopatie superficiali, epato
e/o splenomegalia, con astenia intensa da
grave stato anemico, spano con manifestazio-
ni emorragiche cutaneo-mucose da piastrino-

penia, con febbre di origine infettiva spesso
per processi flogistici a carico dell'apparato
respiratorio ed urinario.

Tali considerazioni cliniche hanno implicato
uno sforzo notevole nell'evidenziare criteri
diagnostici quanto più possibile standardiz-
zati e quindi riproducibili (Tab. 5).

Nonostante ciò esistono tutta una serie di
problematiche ancora da risolvere, per esem-
pio non è infrequente il riscontro di un pa-
ziente ritenuto a basso rischio prognostico
che invece presenta un decorso clinico estre-
mamente aggressivo ed ancora resta da defi-
nire il problema della prevenzione della evo-
luzione della patologia mancando, al mo-
mento, evidenza circa la importanza di mar-
catori precoci che possano permettere una
predizione della stessa.

LE SCELTE TERAPEUTICHE

Estremamente complicata appare la scelta circa
il tempo nel quale iniziare la terapia e conse-
guentemente il tipo di terapia più idoneo.

Tab. 2 - Classificazione della LLcr in Stadi

Classificazione secondo Rai	Classificazione secondo Binet
Stadio 0: Linfocitosi periferica e midollare	Stadio A: Linfocitosi periferica e midollare con in- teressamento di meno di 3 aree linfoidi
Stadio 1: Linfocitosi con linfo-adenomegalie	Stadio B: Linfocitosi periferica con interessamento di 3 o più aree linfoidi
Stadio 2: Linfocitosi con spleno e/o epatomegalia	Stadio C: Linfocitosi con anetnia ± linfoadenome- galia e/o Piastrinopenia
Stadio 3: Linfocitosi con anemia ± linfoadeno-sple- noepatomegalia	
Stadio 4: Linfocitosi con piastrinopenia con o senza anemia, linfoadenomegalie o epato lenomegalia	

Tab. 3 - Classi di rischio di sopravvivenza		
Categoria di rischio	Caratteristiche	Soprav. Mediana (anni)
Basso (stadio 0)	Linfocitosi periferica e midollare	12
Intermedio (stadio I e II)	Linfocitosi + adenomegalia + splenomegalia + epatomegalia	5
Alto (stadio III e IV)	Linfocitosi + anemia + piastrinopenia	2

Numerosi studi hanno evidenziato il fatto che iniziare la terapia in pazienti che presentavano un quadro clinico di LLCr Indolente non prolungava la sopravvivenza ed allo stesso tempo è esperienza oramai consolidata che pazienti con stadio di malattia avanzato spesso rimangono stabili nel tempo.

Si è così adottata la proposta del NCI (National Cancer Institute) (7) che consiglia di controllare il paziente ogni tre mesi e di iniziare il trattamento qualora il paziente presenti caratteristiche cliniche e di laboratorio che definiscono il concetto di Malattia Attiva (Tab. 6).

In sintesi possiamo affermare che non necessitano di trattamento i pazienti con:

- LLCr Indolente alla diagnosi fino a comparsa di progressione;
 - LLCr alla diagnosi in stadio di rischio basso e intermedio, in assenza di malattia attiva con fattori prognostici favorevoli;
 - LLCr in prima ricaduta in assenza di malattia attiva ed età >65 anni;
 - LLCr in remissione dopo terapia;
- Devono essere trattati i pazienti con:
- LLCr in progressione;
 - LLCr alla diagnosi in stadio intermedio o avanzato, con malattia attiva e/o fattori prognostici sfavorevoli;
 - LLCr in prima ricaduta con malattia attiva ed età > 65 anni;
 - LLCr in prima ricaduta di età < 65 anni.

Tab. 4 - Criteri di definizione di LLC indolente

- Stadio Rai 0 (Binet A)
- Istopatologia del midollo osseo non diffusa
- Emoglobina \geq 13 g/dl
- Linfociti del sangue periferico \leq 30.000/mm³
- Tempo di raddoppio dei linfociti \geq 12 mesi

Va, come si può evincere, sempre considerata l'età del paziente per ovvie considerazioni: per esempio, al paziente di età inferiore a 55 anni non può di certo andar bene l'aspettativa di vita proposta al paziente di 70 anni .

L'approccio terapeutico, che ha rappresentato per anni il trattamento di scelta in tale patologia, è stata l'associazione Clorambucil e Corticosteroidi con modalità di somministrazione a basso dosaggio a cicli di uno o più giorni ogni 2 o 4 settimane.

Negli anni '90 il Gruppo Francese comparò il Clorambucil con una associazione polichemioterapica COP e CVP; non si vide una differenza statisticamente significativa in termini di Remissione Completa (RC) per i pazienti in stadio intermedio o alto. Soltanto nei pazienti in stadio avanzato si evidenziò una differenza statisticamente significativa in termini di RC a favore di uno schema di polichemiterapia aggressiva (CHOP) verso il trattamento convenzionale con Clorambucil (8).

Tali studi inaugurarono l'epoca della introduzione di trattamenti più aggressivi, nell'intento di eradicare il clone leucemico, con Clorambucil ad alte dosi e l'utilizzo di nuovi farmaci quali gli analoghi delle Purine (Fludarabina, Pentostatina, 2-Clorodeossadenosina).

Tab. 5 - Criteri diagnostici della LLC

- Linfocitosi periferica > 5.000/mm³
- Linfocitosi midollare > 30%
- Monoclonalità della popolazione linfocitaria
- Elementi linfoidi ad abitus prolinfocitico nel midollo < 10% sono compatibili con diagnosi di LLC-B tipica e fra 10-55% con LLC variante

Tab. 6 - Definizione di malattia attiva

1. Almeno uno dei seguenti sintomi di malattia:
 - Perdita del 10% del peso negli ultimi sei mesi
 - Profonda astenia
 - Febbre > 38°C che dura da almeno 15 giorni in assenza di infezione evidente o sospetta, di altra malattia neoplastica o autoimmune
 - Sudorazione notturna profusa in assenza di altra patologia che la giustifichi

Oppure almeno uno dei successivi:

2. Progressiva insufficienza midollare con comparsa di anemia e/o trombocitopenia
3. Anemia e/o trombocitopenia autoimmune resistente agli steroidi
4. Splenomegalia progressiva o superiore a 6 cm
5. Linfadenomegalie progressive o massive alla diagnosi
6. Linfocitosi progressiva con aumento > del 50% in meno di 2 mesi o LDT in meno di 6 mesi; oppure linfocitosi > 50.000/mm³ confermata da due determinazioni consecutive distanziate di un mese.

Tra questi ultimi quello che è stato più impiegato e per il quale si hanno più risultati è la Fludarabina. Nella maggior parte degli studi è stato utilizzato al dosaggio di 20-30 mg/m²/die per 5 giorni ogni 3-4 settimane ed ha consentito una Risposta Globale intorno al 45% (9). Anche se ha dimostrato una significativa efficacia la scelta della Fludarabina come trattamento standard di prima linea nei pazienti con LLcr potrà avvenire solo dopo la eventuale dimostrazione di un suo effetto sicuro e duraturo sulla sopravvivenza globale. Del tutto recentemente sono stati inseriti nei protocolli terapeutici, con un approccio biologico del tutto nuovo, gli Anticorpi Monoclonali diretti contro antigeni espressi sulla superficie delle cellule leucemiche; risultati incoraggianti si intravedono per il Rituximab, diretto in modo specifico verso l'antigene CD20 e il Campath-1H, diretto verso il CD52. Accanto alla terapia convenzionale deve, in particolari situazioni cliniche, essere instaurata una terapia di supporto che può prevedere:

- l'uso di Immunoglobuline ev in caso di infezioni ricorrenti batteriche gravi con ipogammaglobulinemia.
- l'uso di Concentrati Eritrocitari per Hb < 8 gr/dl; di Piastrine se la conta è < 20.000/mm³ con sintomatologia emorragica

cutaneo e/o mucosa in atto.

- Splenectomia e/o Radioterapia splenica in casi selezionati di splenomegalia progressiva senza altri segni di malattia attiva.

LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE (HAIRY CELL LEUKEMIA)

Fu descritta per la prima volta nel 1958 con il termine di "Reticoloendoteliosi leucemica" per indicare la presenza nel sangue periferico di cellule mononucleate con sottili proiezioni citoplasmatiche a forma di villo divenute patognomiche della malattia (Tricoleucemia). L'origine cellulare della Leucemia a Cellule Capellute dalla linea B-linfocitaria è indicata dalla presenza sulla membrana cellulare di antigeni B-specifici (CD19, CD20, CD22, FMC7 Positivi) e dalla presenza all'analisi molecolare del DNA di riarrangiamenti clonali dei geni delle Immunoglobuline. Rappresenta circa il 2% di tutte le leucemie, ha una incidenza massima intorno alla sesta decade di vita con un rapporto maschi-femmine di 4:1.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DI LABORATORIO

I sintomi di più frequente riscontro sono rappresentati da perdita di peso ed astenia che risulta sproporzionata alla entità della anemia, comunque sempre presente; dolori addominali con sensazione di ingombro addominale legato alla notevole splenomegalia (presente nell'80% dei casi); ricorrenti episodi infettivi prevalentemente a carico dell'apparato respiratorio.

Le linfadenopatie superficiali e/o profonde, anche se di raro riscontro, ad attente indagini strumentali possono riscontrarsi in un 10% dei casi; l'epatomegalia è presente in circa il 30% dei casi.

Il laboratorio mette in evidenza una anemia di grado variabile nell'80-90% dei casi; leucopenia nel 65% dei casi e la piastrinopenia nel 50% dei casi. Pancitopenia globale è presente nel 40% dei casi.

La insufficienza midollare è legata alla infiltrazione del midollo da parte della popolazione leucemica, ad un discreto grado di fibrosi, all'ipersplenismo e per ultimo all'effetto inibitorio da parte di fattori solubili e citochine prodotte

da ed in risposta all'infiltrato neoplastico. Da un punto di vista delle indagini citochimiche le cellule neoplastiche mostrano una affinità tintoriale elevata per la Fosfatasi acida che risulta resistente all'effetto inibitorio dell'Acido Tartarico (Fosfatasi acida positiva tartrato resistente).

L'agoaspirato midollare può, per l'intenso grado di fibrosi, risultare non aspirabile. La biopsia ossea può invece mettere in evidenza oltre che una aumentata cellularità la presenza di un infiltrato di tipo focale o diffuso.

In sintesi possiamo affermare che il sospetto diagnostico di Leucemia a Cellule Capellute nel soggetto anziano deve essere seriamente preso in considerazione allorchè ci si trovi di fronte ad un quadro caratterizzato da: Pancitopenia periferica, Splenomegalia, Midollo non aspirabile.

INDIRIZZI TERAPEUTICI

La splenectomia che un tempo rappresentava la scelta terapeutica iniziale, al momento, viene riservata solo nei casi di notevole splenomegalia o allorchè la milza sia sede di infarti ricorrenti. Va considerato che la splenectomia non ha modificato in modo significativo la sopravvivenza globale dei pazienti e va attentamente valutato, nel porre la indicazione all'intervento di splenectomia, il rischio operatorio elevato nei pazienti anziani.

Da alcuni anni (1984) la terapia di questa for-

ma si basa sull'utilizzazione dell'Interferon alfa ad un dosaggio di 3 milioni di unità internazionali sotto cute per tre volte la settimana per almeno 9-12 mesi con una normalizzazione del quadro periferico in circa l'80% dei casi; la durata mediana dell'intervallo libero da malattia varia nelle diverse casistiche tra 12 e 24 mesi. Dopo sospensione della terapia può aversi una ripresa della malattia con le stesse caratteristiche dell'esordio e comunque tale recidiva risponde comunque nuovamente alla terapia con Interferon. Diversi studi hanno evidenziato l'utilità di una terapia continua a basse dosi con diminuzione del rischio di ricaduta. L'Interferon sia come terapia di prima linea che dopo splenectomia ha migliorato significativamente l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da Leucemia a Cellule Capellute.

Sono inoltre stati utilizzati la Pentostatina che ha mostrato di produrre risposta più rapide che l'Interferon però con un maggiore rischio infettivo e la 2-Clordeossadenosina (2-CDA), questa ultima per la sua migliore efficacia in termini di durata della risposta, minore tossicità rispetto alla Pentostatina, minor rischio infettivo sembra essere il farmaco nel quale la maggior parte degli Ematologi ripone notevole fiducia nella terapia attuale e futura di tale patologia. Si somministra in un unico ciclo al dosaggio di 0,1 mg/Kg/die per 7 giorni con ottenimento di una Remissione Completa intorno al 90% dei casi (10).

BIBLIOGRAFIA

1. Byrd J.C., Rai K.R., Sausville E.A., Grever M.R.: Old and new therapies in Chronic lymphocytic Leukemia: Now is the Time for a reassessment of therapeutic Goals. *Sem. Oncol.* 1998; 25: 65-74.
2. Criel A., Verhoef G., Vlietink R. et al., Further characterisation of morphologically defined typical and atypical CLL: a clinical, immunophenotypic, cytogenetic and prognostic study on 390 cases. *Br. J. Haematol.* 1997; 97: 383-91.
3. Rai K.R.: A critical analysis of staging in LLC: Recent Progress and Future Directions 1987: 252-264. Alan R Liss New York.
4. Binet J.L., Auquier A., Diguiero G. et al.: A new prognostic classification of Chronic Lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.
5. Montserrat E., Vinolas N., Reverter J.C. et al. : Smouldering Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 1991b; 5 (suppl.) 183-7.
6. Baccarani M., Cavo M., Gobbi M., Lauria F., Tura S.: Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*; 1982; 59: 1191-96.
7. Cheson B.D., Bennet J.m., Grever M. et al. : National Cancer Institute-Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Blood* 1996; 87: 4990-97.
8. Kimby E. et al.: Chlorambucil/Prednisone versus CHOP in symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia of B-cell type. A randomized trial. *Leukemia and Lymphoma* 1991b; 5 (suppl.) 93.
9. Rai K.R., Peterson B., Kolitz J., et al.: Fludarabine induces a high complete remission rate in previously untreated patients with active Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 1995; 86 (suppl.) 607.
10. Lauria F., Rondelli D., Zinzani P.L. et al.: Long-lasting remission with hairy Cell Leukemia treated with 2-Cda: a 5-year survey. *Leukemia*; 1997; 11: 629.
11. Bonadonna G., Robustelli della Cuna G. *Medicina oncologica*. Masson ed., Milano, 1999.
12. Wendtner C.M., Schmitt B., Bergmann M. et al. New aspect on the pathogenesis, diagnostic procedures, and therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia. *Int. J. Hematol.* 2001; 73:32-38.

LA PIASTRINOPENIA AUTOIMMUNE DELL'ANZIANO

Chistolini A., Mecarocci S., Gallucci C., Milano F.

DEFINIZIONE

La porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) è una malattia autoimmune, caratterizzata dalla distruzione delle piastrine da parte di autoanticorpi.

Le proteine di membrana, legate alla superficie piastrinica, possono, infatti, acquisire caratteristiche antigeniche e stimolare il sistema immunitario, determinando la produzione di autoanticorpi. Le piastrine, da essi adese, vengono poi distrutte principalmente per fagocitosi. Gli autoanticorpi sono diretti, in genere, contro le glicoproteine IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) della membrana piastrinica (1); è stata dimostrata, inoltre, la presenza anche di autoanticorpi diretti contro le glicoproteine Ib/IX (GP Ib/IX) (2).

INCIDENZA

Si ritiene che l'incidenza della ITP sia di 10-125 casi per 100.000 persone per anno (3). Recentemente è stato condotto uno studio epidemiologico (4) che ha dimostrato un rapporto di incidenza annuo di 2.68 per 100.000 persone per un cut-off di livello piastrinico pari a 100.000/mm³ e di 2.25 per 100.000 persone per un cut-off di 50.000/mm³.

Il rapporto femmine/maschi è di 1.7.

L'età mediana dei pazienti affetti da ITP è di 56.4 anni, con una più elevata incidenza nella popolazione al di sopra dei 60 anni di età (4.62 vs 1.94/100.000 persone/anno).

Gli adulti hanno un rischio di mortalità di 1.3 volte superiore rispetto alla popolazione generale (3).

CRITERI DIAGNOSTICI

Viene generalmente definita piastrinopenia dell'anziano la piastrinopenia che colpisce soggetti al di sopra dei 65-70 anni di età.

Anche in questo caso, come per i soggetti di età inferiore, la diagnosi di piastrinopenia autoimmune è una diagnosi di esclusione. Una piastrinopenia isolata, infatti, può rappresentare un epifenomeno di numerose altre patologie.

L'iter diagnostico inizia quando si ha un riscontro di livelli piastrinici al di sotto di 130.000/mm³. La presenza di megalia dei linfonodi e degli organi ipocondriaci, il riscontro di uno stato anemico non correlato al sanguinamento, una alterazione dei leucociti non sono compatibili con la diagnosi di ITP. Importante è l'esame citomorfologico del sangue venoso periferico e la valutazione di eventuali aggregati piastrinici (pseudopiastrinopenia).

Il test per la ricerca degli anticorpi anti HIV deve essere seguita in tutti i casi sospetti di avvenuto contagio. Utile è effettuare, soprattutto nei soggetti anziani, una attenta valutazione della funzionalità epatica e renale, sia ai fini diagnostici che ai fini terapeutici. Deve essere inoltre condotto uno studio degli autoanticorpi per escludere la presenza di una connettivite o altra patologia autoimmune.

La ricerca degli anticorpi antiplastrinici non appare essere essenziale né ai fini diagnostici, né ai fini della necessità di intraprendere la terapia o della valutazione della risposta al trattamento.

La determinazione degli anticorpi associati alle piastrine (PAIgG) con la metodica di Dixon (6) modificata da Kelton (7), non risulta attualmente valida perché altamente aspecifica.

Uno dei tests attualmente più utilizzati è il MAIPA (monoclonal antibody immobilization of platelet antigens). Tale test è basato sull'"immobilizzazione" di un anticorpo monoclonale specifico per una glicoproteina di membrana piastrinica, su un supporto solido al quale vengono aggiunte le piastrine del paziente o piastrine normali sensibilizzate con il plasma del paziente stesso. In questo modo, l'antigene piastrinico e qualsiasi anticorpo umano ad esso associato vengono "catturati" a livello del supporto solido e possono essere determinati,

in una seconda fase, con l'uso di anticorpi anti immunoglobuline umane, mediante test immunoenzimatico. Svantaggi del MAIPA test sono rappresentati dai falsi negativi e dalla necessità di un buon numero di piastrine.

Altra metodica che può essere utilizzata per la determinazione degli anticorpi antiplastrine è la citofluorometria (8).

Nei soggetti anziani, l'agoaspirato midollare, ai fini diagnostici, trova, in genere, una indicazione maggiore di quanto non avvenga nei soggetti più giovani: infatti, nei soggetti anziani è più elevato il rischio di non individuare precocemente una sindrome mielodisplastica: molto frequentemente, infatti, nei soggetti di età superiore ai 65-70 anni di età, una piastrinopenia isolata può rappresentare una prima manifestazione di una sindrome mielodisplastica (9,10).

SINTOMATOLOGIA

Un importante aspetto della piastrinopenia dell'anziano è rappresentato dall'incidenza e dall'entità delle manifestazioni emorragiche all'esordio.

Si possono distinguere quattro gradi di entità e/o di sintomatologia emorragica:

- grado 0: sintomatologia emorragica assente
- grado 1: petecchie
- grado 2: ecchimosi; stitlicidio con perdita ematica moderata
- grado 3: emorragie mucose maggiori, con perdita ematica abbondante senza sequele
- grado 4: emorragie mucose maggiori con perdita ematica con sequele e/o pericolo di vita.

È dimostrato (11) che, per livelli equivalenti di piastrine, l'incidenza di complicanze emorragiche maggiori è più elevata in soggetti di età superiore ai 60 anni rispetto a quelli più giovani e che una precedente storia di sanguinamento rappresenta un fattore maggiore di rischio emorragico nei pazienti più anziani.

L'incidenza di emorragie fatali in pazienti con piastrine inferiori a $30.000/\text{mm}^3$ (12) tende, inoltre, ad aumentare con l'aumentare dell'età del paziente (0.4% anno in pazienti di età inferiore ai 40 anni; 1.2% anno in pazienti tra i 40 e i 60 anni; 13% anno in pazienti di età superiori ai 60 anni).

TERAPIA

L'approccio terapeutico del paziente anziano presenta alcune peculiarità rispetto al paziente più giovane.

Per quanto concerne la terapia, dobbiamo considerare:

- quando iniziare la terapia;
- il tipo di terapia più adatto a tale particolare caratteristica di pazienti;
- la terapia nell'emergenza emorragica.

La decisione di iniziare la terapia dipende da due fattori:

- 1) il numero delle piastrine;
- 2) l'entità della sintomatologia emorragica.

Per quanto riguarda il numero delle piastrine, in considerazione del maggiore rischio di gravi emorragie in tali pazienti, il cut-off per l'inizio della terapia è di $30.000/\text{mm}^3$. Nei pazienti che non necessitano di un immediato intervento terapeutico, è opportuna una attenta osservazione, con l'esecuzione dell'esame emocromo ogni 4-6 mesi.

Per quanto riguarda la sintomatologia emorragica, la terapia deve essere iniziata in presenza di emorragie mucose maggiori (grado 3) e, naturalmente, in caso di emorragie gravi con sequele e/o pericolo di vita (grado 4).

Farmaco di prima scelta rimane il cortisone. I cortisonici, negli anziani, possono determinare una maggiore incidenza di effetti collaterali (iperglicemia, ipertensione arteriosa, emorragie gastrointestinali).

Le dosi del prednisone oscillano, in genere, tra 0.25-1 mg/Kg/die per almeno tre settimane.

Come terapia di prima linea, si possono utilizzare le alte dosi di immunoglobuline o le immunoglobuline anti D, seguite da bassi dosaggi di cortisone. Questo tipo di trattamento avrebbe lo scopo di evitare gli effetti indesiderati dei cortisonici e di determinare una risalita rapida del numero delle piastrine.

Ai fini della valutazione della risposta alla terapia, si distingue:

- risposta completa (piastrine $>130.000/\text{mm}^3$),
- risposta parziale (piastrine $>50.000 < 130.000/\text{mm}^3$),
- risposta minima (piastrine $<50.000 < 30.000/\text{mm}^3$),
- non risposta (piastrine $<30.000/\text{mm}^3$).

In caso di risposta completa o parziale, la terapia può essere gradualmente ridotta fino a sospensione. In caso di risposta minima o di non risposta, in assenza di sintomatologia

emorragica, il paziente può continuare con il prednisone a dosaggio più basso; in presenza di sintomatologia emorragica, si possono valutare altre terapie (azatioprina, alte dosi di desametasone).

Come terapia di seconda linea, la splenectomia deve essere riservata solo a casi selezionati, sia per il rischio che l'intervento in sé può rappresentare in tali pazienti, sia per le più basse percentuali di risposta rispetto ai soggetti più giovani. In genere, la splenectomia viene eseguita solo quando sia necessario, in pazienti non rispondenti a terapie di prima linea, somministrare dosi troppo elevate di cortisonici per mantenere livelli piastrinici di sicurezza.

Terapie più recenti, come quelle che prevedono l'uso dell'anticorpo monoclonale anti CD20 (13), necessitano, al momento, di ulteriori sperimentazioni.

Per quel che riguarda la terapia delle emergenze emorragiche, in presenza di gravi sanguinamenti che possono mettere in pericolo la vita del paziente, si ritiene indispensabile la trasfusione di concentrati piastrinici, anche se la presenza di anticorpi antiplastrine ne controindicherebbe l'uso. La resa è maggiore se la trasfusione piastrinica è preceduta dall'infusione di un "bolus" di immunoglobuline ad alte dosi. Altra procedura terapeutica di emergenza è rappresentata dalle alte dosi di metilprednisolone per infusione endovenosa (1 g/die) o desametasone (40 mg/die per 4 gg. consecutivi).

ESPERIENZA PERSONALE

Viene riportata l'esperienza dell'Istituto di Ematologia dell'Università La Sapienza di Roma. Tra il 1991 e il 1998, sono stati studiati 179 pazienti, affetti da ITP di età compresa tra

65 e 87 anni, con un follow up medio di 46 mesi. Alla diagnosi, la conta piastrinica media era di 55.000/mm³ (range 1.000-139.000/mm³).

Le complicanze emorragiche erano presenti in 73/179 pazienti (40.8%): grado 0:59.3%; grado 1: 29%, grado 2: 10.6%; grado 3: 1.1%, grado 4: 0. Alla diagnosi, 113/179 (63%) pazienti non venivano sottoposti ad alcuna terapia, ma solo controllati periodicamente. In 66/179 pazienti (10.6%) veniva iniziata, dopo un periodo medio di follow up di 23.2 mesi, una terapia prednisonica.

Dei 113 pazienti in osservazione, 90 risultavano ancora in osservazione alla fine del periodo di valutazione; in 11 pazienti (9.7%), dopo un periodo medio di follow up di 39.7% mesi, venivano diagnosticate altre patologie: sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sindromi mielodisplastiche, neoplasie.

In 12/113 pazienti (10.6%) veniva iniziata, dopo un periodo medio di follow up di 23.2 mesi, una terapia prednisonica.

CONCLUSIONI

La nostra esperienza dimostra che:

- 1) nella maggior parte dei pazienti anziani non è necessario, al momento della diagnosi, iniziare alcuna terapia specifica. In tali pazienti, comunque, è necessario un attento monitoraggio clinico e di laboratorio, sia per la necessità in un certo numero di casi (9.7%) di iniziare successivamente una terapia cortisonica, sia per il possibile sviluppo di altre patologie.
- 2) Nei pazienti sottoposti alla diagnosi a terapia, il farmaco di scelta rimane il prednisone, con percentuali di risposta e di mantenimento della stessa sovrapponibili a quelle riscontrate in soggetti più giovani.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Leeuwen E.F. et al. *Blood*. 1983; 59:23-6.
2. Mc Millan R. *Transfs. Med Rev* 4. 1990;136-43.
3. Portielje J.A.E., Wesrwndorp R.G.J., Kluin-Nelemans H.C. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Bllod*; 2001 97. 2549-54.
4. George Jn, Woolf S.H., Raskob GE, Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88:3-40
5. Frederiksen H. et al. *Blood*. 1999; 94:909-13.
6. Dixon R.H., Rosse W, Ebbert C. Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med*. 1975; 6, 292-230.
7. Kelton J.C., Giles A, Neame PB, Comparison of two direct assays of platelet associated Ig (PAIgG. in assessment of immune and non immune thrombocytopenia.*Blood*. 1980; 55:424-9.
8. Janisiw M., *Wein Klim Wochenschr*. 1998; 110:531-4.
9. Najean Y., Chronic purpura thrombocytopenic in elderly patients *Cancer* 64. 1989; 2506-2510.
10. Guinn B.A. et al. *Leukemia Research*. 1995; 19: 727-31.
11. Cortellazzo S. , Finazzi G., Binelli M. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991; 77: 31-3.
12. Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shama-lubovitz O. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet count *Arch. Int. Med*. 2000; 160:1630-38.
13. Stasi R. Pagano A., Stipa E., Amadori S. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 98: 952-957.

LA DISPEPSIA NELL'ANZIANO

Di Cioccio L., Bucca C., Peppe T., Brighi S., Baldaccini A., Di Meo C.

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La dispepsia è una sindrome molto diffusa ma anche sottostimata, soprattutto in età geriatrica nella quale risulta difficile differenziare i segni dell'invecchiamento fisiologico da quelli secondari ad altre patologie. Alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato che la dispepsia compare nel 10-40% della popolazione generale e che nel nostro Paese su 1000 persone che si rivolgono al proprio medico 34 presentano disturbi dispeptici. Inoltre più della metà dei pazienti con tali disturbi tende ad autogestire il proprio corteo sintomatologico (1,2). Fortunatamente nell'anziano come nei soggetti giovani la dispepsia non sempre è sostenuta da una patologia organica.

Gli anziani che si rivolgono al proprio medico di medicina generale con un disturbo gastroenterologico in atto rappresentano il 37,2%. Il 19% lamenta dispepsia e il 13,3% sintomi da reflusso gastroesofageo (bruciore retrosternale, eruttazioni frequenti, rigurgito acido) (3).

Gran parte degli studi effettuati hanno tentato di dare una definizione chiara al termine dispepsia cercando di favorire e quindi facilitare una diagnosi precoce e corretta. Dal 1968 ad oggi sono state date diverse definizioni. Nel 1988 Colin-Jones e coll. la definirono come: "ogni tipo di dolore o fastidio retrosternale o addominale, pirosi, nausea, vomito, ed altro sintomo riferibile al tratto digestivo prossimale". Questa definizione fu criticata in quanto troppo dispersiva perché includeva la maggior parte delle malattie gastrointestinali. Successivamente altri gruppi di studio diedero altre definizioni fino ad arrivare a quella di Talley et al. che nel 1991 la definivano semplicemente come: "dolore o fastidio addominale, persistente o ricorrente localizzato ai quadranti superiori dell'addome (4)".

Successivamente tale definizione fu modificata dallo stesso autore in: Dolore o fastidio localizzato prevalentemente nella parte centrale dei quadranti superiori dell'addome. Intendendo per centrale l'area intorno alla linea mediana dell'addome (5). Tale definizione esclude i pazienti che hanno una sintomatologia in altri quadranti in particolare quelli con colon irritabile e quelli con malattia da reflusso gastroesofageo. Per fastidio si intende una sensazione negativa soggettiva che secondo il paziente non raggiunge il livello di dolore (discomfort dagli autori anglosassoni) e comprende la ripienezza post-prandiale, il gonfiore epigastrico, la sazietà precoce e la nausea.

CLASSIFICAZIONE ED EZIOPATOGENESI

Nel 60% dei disturbi dispeptici non è possibile identificare il meccanismo eziologico, e all'esame endoscopico non è dimostrabile alcuna lesione organica; in questi casi si parla di dispepsia funzionale o idiopatica, mentre, quando i disturbi dispeptici si accompagnano a cause organiche ben definite (ulcera peptica, neoplasia gastrica, lesioni da FANS) o ad anomalie fisiopatologiche e microbiologiche ben documentate (gastrite da *Helicobacter pylori*, HP) si parla di dispepsia secondaria.

Nell'anziano la dispepsia è il sintomo più frequente in presenza di ulcera peptica, quando si manifesta è localizzato nella regione epigastrica, si verifica da due - tre ore dal pasto serale e migliora con l'assunzione del cibo e degli antiacidi.

Con l'obiettivo di favorire una migliore gestione diagnostico-terapeutica, la dispepsia funzionale è stata classificata in base al sintomo predominante in tre sottogruppi:

- simil ulcerosa (ulcer like dyspepsia)
- dismotoria (dysmotility like dyspepsia)
- aspecifica

Nel primo il sintomo predominante è rappresentato dal dolore epigastrico che regredisce

con l'assunzione di cibo, compare a digiuno e spesso determina risveglio notturno. Nel secondo predomina il fastidio epigastrico (ripienezza, gonfiore, sazietà precoce, nausea) mentre nel terzo i sintomi non soddisfano i criteri dei precedenti sottogruppi.

Il sottogruppo ulcer like prevale nel dispeptico giovane, mentre la forma dysmotility like prevale nel dispeptico anziano, molto probabilmente legata ad una ipotonia della muscolatura liscia.

La patogenesi della dispepsia funzionale non è ancora nota, viene considerata una sindrome a genesi multifattoriale al cui determinismo concorrono:

- a) infezioni da HP: in circa il 50% dei pazienti si è riscontrata una coesistente gastrite HP associata, però al contrario dell'ulcera peptica dove è stato dimostrata una stretta associazione tra HP e lesione ulcerativa della mucosa gastrica, ciò non è stato possibile dimostrarlo nella dispepsia funzionale. Molto probabilmente l'infezione da HP interviene determinando alterazioni della secrezione acida, della funzione motoria dello stomaco e della sensibilità viscerale. Nell'anziano meno frequentemente la dispepsia si associa ad infezioni da HP (6).
- b) Alterazioni motorie: ipomotilità antrale nella fase post-prandiale e rallentamento dello svuotamento gastrico che risultano più evidenti con il progredire dell'età.
- c) Alterata sensibilità: diminuzione della soglia dolorifica viscerale
- d) Secrezione acida gastrica: aumentata sensibilità alla secrezione acida che non diminuisce parallelamente con l'età.
- e) Stress, fattori psicologici, dietetici ed ambientali: non esistono evidenze del ruolo di eventi stressanti (lutto, divorzio) nella patogenesi né c'è relazione con il tipo di personalità. Fumo, alcool e caffè non rappresentano importanti fattori di rischio mentre le intolleranze alimentari sono riscontrabili in una minoranza di pazienti (7).

Data la sua aspecificità, la dispepsia è una condizione difficile da gestire. Il primo approccio è quello di rassicurare il paziente e condurre un'attenta anamnesi e valutazione clinica al fine di differenziare le forme organiche da quelle funzionali. Dalla valutazione clinica si possono evidenziare dei fattori probabili di rischio per patologia organica in presenza dei quali è necessario procedere ad

un approfondimento diagnostico.

- Età maggiore di 45 anni;
- la presenza di sintomi e segni di allarme (calo ponderale, vomito ricorrente, anemia, disfagia, sintomatologia notturna, masse addominali, linfadenopatie);
- familiarità per neoplasie, ulcera peptica e colelitiasi;
- consumo di sigarette, alcool, aspirina e FANS;
- mancata risposta a terapia medica.

L'età è di grande interesse, perché l'insorgenza di dispepsia in un soggetto anziano deve orientare maggiormente verso una forma organica poiché entrano in gioco fattori diversi come il maggiore uso di FANS o la maggiore predisposizione a patologie tumorali mentre nel soggetto giovane orienta maggiormente verso una forma funzionale.

Il management del paziente geriatrico con dispepsia è per alcuni aspetti più semplice perché è d'obbligo un esauriente approfondimento diagnostico. In un recente studio effettuato in UK è stato dimostrato che endoscopie effettuate precocemente in soggetti dispeptici anziani, hanno permesso nel 5% dei pazienti una diagnosi precoce di neoplasia gastrica.

Il limite di età di 45 anni permette di ridurre il ricorso all'esame endoscopico che è invasivo, comporta oneri economici e spesso lunghi tempi di attesa (8).

Quindi si ricorre all'esame endoscopico solo nei pazienti con sintomi e segni di allarme o suggestivi di patologia organica e a coloro i quali non traggono giovamento dalla terapia empirica.

TRATTAMENTO

Per quanto riguarda il trattamento una semplice regolamentazione dietetica può risultare efficace nel trattamento della dispepsia e le raccomandazioni sono ispirate al buon senso. L'effetto di fumo ed alcolici considerati fattori di dispepsia è più rilevante nei pazienti con patologia ulcerosa rispetto a quelli con dispepsia funzionale. Oltre il 30% dei pazienti geriatrici con dispepsia fa uso di FANS per tale motivo è opportuno assumerli solo in caso di necessità e comunque consigliare quelli meno gastrolesivi.

Studi clinici controllati hanno dimostrato che gli antiacidi non sono più efficaci del placebo in tutte le forme di dispepsia funzionale.

Pertanto l'impiego di questi farmaci dovrebbe essere limitato a casi ben selezionati, quali pazienti che riferiscono sintomi simil ulcerosi e presentano ipersecrezione acida gastrica o ipersensibilità all'acido della mucosa.

Una recente metanalisi ha dimostrato che in pazienti con dispepsia funzionale il guadagno sul placebo in termine di successo terapeutico degli antisecretivi è del 18-25%, nei pazienti con dispepsia funzionale dismotility-like, il guadagno terapeutico sul placebo sui procinetici risulta più marcato nel 46%.

Nel paziente anziano con gastrite cronica atrofica, una inibizione troppo protratta della secrezione acida può non essere indicata.

Gli inibitori della pompa protonica rappresentano la più recente innovazione nella terapia dell'ulcera peptica e delle infiammazioni gastroduodenali, essi agiscono sul meccanismo post recettoriale responsabile della produzione di acido cloridrico. L'omeprazolo, alla dose di 20 mg al giorno riduce la secrezione acida gastrica di circa l'80%, mentre gli antagonisti dei recettori H₂ (cimetidina, ranitidina, e famotidina determinano una riduzione inferiore). L'omeprazolo è in grado di indurre la cicatrizzazione dell'ulcera duodenale nel 90-100% di casi dopo solo quattro settimane di trattamento. Recentemente sono stati introdotti nuovi derivati, come lansoprazolo, e rabeprazolo la cui efficacia terapeutica sembra sovrapponibile a quella dell'omeprazolo; il pantoprazolo oltre ad avere una migliore efficacia non presenta interferenze di carattere farmacologico con gli anticoagulanti orali e con la digossina di così frequente somministrazione nell'anziano.

Un effetto terapeutico rilevante è stato osservato con uso di procinetici-antiemetici, pur in assenza di gastroparesi ed anomalie motorie dell'intestino tenue.

Tra gli antidopaminergici, l'uso della metoclopramide sembra limitato dalla comparsa di sintomi legati al passaggio del farmaco attraverso la barriera emato-encefalica, mentre il domperidone non presenta effetti collaterali di tipo extrapiramidale, come anche utile sembra essere la levosulpiride nello stimolare la motilità gastrica e colecistica.

In attesa di studi chiarificanti il ruolo dell'infezione da HP, la decisione di eradicarlo o meno deve essere valutata in ogni singolo caso, e la terapia si basa su un trattamento settimanale con associazione di un inibitore della pompa protonica, 1-2 compresse al dì e due tra i seguenti antibiotici, claritromicina (250-500 mg ogni 12 ore), amoxicillina (1 grammo ogni 12 ore), metronidazolo (250 mg ogni 12 ore).

Prospettive future prevedono l'utilizzo di molecole appartenenti a svariate classi farmacologiche, quali gli antagonisti serotoninergici, agonisti oppiacei, analogo dell'ormone di rilascio gonadotropina (Gn-RH), antagonisti della colecistochinina (CCK), eritromicina e suoi derivati (9, 10).

L'uso empirico dei farmaci antiulcera senza indagini diagnostiche può essere appropriato solo nel soggetto giovane con sintomi epigastrici lievi o intermittenti e senza disturbi o complicanze sistemiche. L'intervento chirurgico per ulcera peptica viene riservato ai soli pazienti refrattari alla terapia medica o che presentino complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Agreus L., Talley N.: Challenges in managing dyspepsia in general practice. *B. M. J.* 1997 ; 315: 1284-1288
2. Holtmann G., Goebell H., Talley N J: Dyspepsia in consulters and non consulters prevalence, health-care seeking behaviour and risk factors. *Eur J Gastroenterol* 1994; 6: 917-924
3. Pilotto A.: Aging and gastrointestinal tract. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31:137-153
4. Talley N J, Colin-Jones DG, Koch K, Koch M, Nyren O, Stanghellini V.: Functional dyspepsia : a classification with guideline for diagnosis and treatment. *Gastroenterology International* 1991; 4: 145-69
5. Talley NJ, Stanghellini V., Heading R, Koch KL, Malagelada J, Tytgat G.: Functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45 (suppl 23): 1137-42
6. Catalano F., Branciforte G, Brogna A, Bentivegna C, Luca S., Terranova R., Michalos A., Dawson B.K., Chodash H.B.: *Helicobacter pylori* positive functional dyspepsia in elderly patients. Comparison of two treatments. *Digestive Diseases and Sciences* 1999, Vol 44; n.5 :863-7.
7. Dobrilla G.: La dispepsia funzionale dell'anziano. *Recenti Prog Med.* 2000; 91:119-126.
8. Delaney B.C., Wilson S, Roalfe A., Roberts L., Redman V., Briggs A., Hobbs F.D.R: Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomized controlled trial in primary care. *Lancet* 2000; 356:1965-69
9. Asante M.A. Optimal management of patient with non ulcer dyspepsia. Considerations for the treatment of the elderly. *Drugs Aging* 2001; 18: 819-826.
10. Stanghellini V., Tosetti C., De Giorgio R., Barbara C., Salvioli B., Corinaldesi R.: Dispepsia in *Farmacologia e Terapia dell'apparato digerente.* 2001; 9: 82-88.

L'EPATITE C NELL'ANZIANO

Grieco A., Alfei B., Forgiione A., Gasbarrini G.

EPIDEMIOLOGIA

Il virus dell'epatite C (HCV) infetta circa 170 milioni di persone nel mondo (1). Nei paesi industrializzati l'HCV rappresenta il 20% dei casi complessivi di epatite acuta, il 70% dei casi di epatite cronica, il 40% dei casi di cirrosi avanzata, il 60% dei casi di carcinoma epatocellulare (HCC) e il 30% dei trapianti di fegato. L'incidenza delle nuove infezioni è stata stimata a 1-3 casi/100000 persone per anno, ma il dato è probabilmente sottostimato data la sintomaticità della malattia (2,3). Tra i portatori di infezione cronica, ben il 25% ha transaminasi normali, pur avendo una viremia positiva, mentre il 75% ha transaminasi elevate. Una peculiare caratteristica di questa infezione è pertanto l'elevata percentuale di cronicizzazione e la natura alquanto insidiosa del decorso clinico.

La prevalenza dei pazienti anti HCV-positivi aumenta progressivamente con l'età come si osserva in uno studio condotto in una località italiana ad elevata endemia da HCV, dove la prevalenza dei soggetti anti-HCV positivi nella popolazione generale è del 12,6% (prevalenza in Italia 2% circa) (Tab. 1).

Il genotipo 1b è il più frequente nei pazienti anziani, rappresentando l'80% di tutti i soggetti infetti (4). Noursbaum et al. (5) hanno riportato in un loro studio che l'infezione da genotipo 1b costituisce il 30,8% delle infezioni da HCV in pazienti al di sotto dei 40 anni e la percentuale aumenta all'80,3% nei pazienti con infezione cronica da HCV di età superiore a 60 anni.

Un recente studio clinico ha correlato la prevalenza dell'infezione per fasce di età alla modalità di trasmissione del virus. In Italia, il maggior numero di soggetti con positività anticorpale per HCV, è riscontrato nelle persone anziane ed è espressione del fatto che il maggior rischio di contagio è avvenuto in

Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Tab. 1

Età	N° positivi/N° testati	%
0-9	1/106	0,9
10-19	1/162	0,6
20-29	1/184	1,7
30-39	5/215	2,3
40-49	8/161	5
50-59	28/152	18,4
>60	123/372	33,1
TOT	170/1352	12,6

Modificata da Guadagnino V. e coll. Hepatology 1997; 26: 1006.

epoca probabilmente lontana ed è correlato ad una trasmissione avvenuta attraverso l'uso di siringhe non sterili, materiale sanitario, trasfusioni e procedure chirurgiche (6).

STORIA NATURALE

La storia naturale di tale malattia è caratterizzata da una forma lieve di epatite cronica senza fibrosi ad una cirrosi conclamata (7,8,9), spesso complicata da alcune manifestazioni cliniche, quali l'ascite, le varici esofagee, l'encefalopatia, l'epatocarcinoma (10,11). La progressione di tale malattia sembra essere influenzata da alcuni fattori correlati al virus e da altri correlati all'ospite (12-17).

Tra i fattori correlati al virus, il ruolo svolto dal differente genotipo e quasispecie e dalla modalità di contagio, come fattori indipendenti predittivi nella progressione della malattia, è a tutt'oggi un argomento largamente dibattuto (18-21). In particolare, se da un lato questi fattori sembrano condizionare la risposta ad una eventuale terapia antivirale, non è ancora certo se esista una correlazione certa tra genotipo e carica virale e markers biochimici e istologici di progressione di malattia (22-24) ed in che modo questi fattori possano influenzare la storia naturale della malattia (25-27).

Tra i cofattori correlati all'ospite il sesso fem-

minile è sicuramente associato ad una più lenta progressione della malattia ed a una prognosi migliore. Nello stesso modo sembra avere una grande rilevanza anche l'età del contagio: le persone che contraggono l'infezione in età avanzata hanno sicuramente un quadro di malattia più severo ed una progressione più rapida rispetto ai giovani (28, 29).

L'alcolismo cronico e la coinfezione con il virus dell'epatite B sono invece sicuramente implicati nella progressione a fibrosi severa e nell'insorgenza dell'epatocarcinoma (21, 30, 31-34).

TERAPIA

La terapia con interferone rappresenta un argomento estremamente dibattuto in merito alla possibilità che tale trattamento possa modificare la storia naturale dell'infezione da HCV (35). Molti studi condotti su pazienti con epatopatia cronica HCV relata che hanno una risposta virologica sostenuta alla monoterapia con interferone o alla terapia di associazione con la ribavirina, hanno mostrato risultati incoraggianti in termini di regressione di fibrosi, riduzione del rischio di insorgenza di HCC, riduzione del rischio di altre complicazioni correlate alla malattia epatica e miglioramento della qualità di vita (36-38). Anche quei pazienti che risultano relapser o non responder a precedenti trattamenti, ottenendo nella maggior parte dei casi una riduzione dei livelli di ipertransaminasemia e di viremia, traggono comunque beneficio da una terapia antivirale (39,40) poiché in questi casi si ottiene comunque un rallentamento della progressione della fibrosi ed un effetto di prevenzione del rischio di insorgenza dell'epatocarcinoma (41,42). Esistono alcuni fattori che possono influenzare la risposta alla terapia interferonica. Una bassa carica virale, il genotipo 2 e 3, alti livelli di transaminasi, assenza di fibrosi e/o cirrosi, la breve durata dell'infezione, il sesso femminile, la giovane età sono sicuramente tra gli elementi che vengono presi in considerazione come fattori predittivi di una risposta positiva al trattamento (43-46). Anche la maggiore dose complessiva di interferone somministrato, sia in termini di numero di cicli sia in termini di schedula settimanale praticata, si è visto essere in grado di incrementare la possibilità di risposta al trattamento e di svolgere un'azione di prevenzione sulla progressione in cirrosi e sull'insorgenza dell'HCC (47-49).

La valutazione di una adeguata scelta terapeutica è ancora più ardua se il paziente da trattare è un soggetto anziano. Di fronte a questa categoria di persone è necessario identificare ancora con maggiore attenzione i fattori di risposta del trattamento e gli eventuali effetti collaterali che si associano alle tradizionali terapie antivirali.

Lo scopo della terapia nei pazienti con epatite cronica C è quello di normalizzare gli indici di funzionalità epatica (risposta biochimica), eradicare il virus (risposta virologica), prevenire l'evoluzione verso la cirrosi e l'HCC, migliorare la sopravvivenza dei pazienti e offrire una migliore qualità di vita. Il primo farmaco utilizzato per il trattamento dell'epatite cronica HCV relata è stato l'interferone. I primi interferoni usati sono stati gli alfa ricombinanti 2a o 2b, utilizzati indifferentemente con analoghi risultati. Gli schemi terapeutici utilizzati sono stati diversi. Le prime esperienze sono state fatte con la posologia di 3 MU t.i.w. per 6 mesi che è sembrata in un primo momento la migliore possibile tanto da divenire il protocollo standard (50-53). L'alto numero delle recidive insorte dopo la sospensione della terapia e soprattutto la grande percentuale dei non responder hanno stimolato nuove ricerche per verificare se il tipo di interferone impiegato, l'eventuale aumento della posologia e/o la durata nel tempo della terapia potevano influenzare la percentuale delle risposte e ridurre il numero delle recidive. Sono così stati condotti numerosi trials clinici che hanno confrontato nuovi schemi terapeutici con quello tradizionale. Queste ricerche hanno dimostrato che incrementando la dose a 6 MU t.i.w. e prolungando la durata per un periodo di 12 mesi si otteneva un incremento delle percentuali di risposte che tuttavia rimanevano temporanee. Le ricerche riportano un guadagno del 10-16% dei pazienti "non responders" ad un primo ciclo a secondo della posologia e durata del nuovo trattamento (54-58).

Altra promettente alternativa all'interferone alfa è stato l'impiego del consensus IFN, una molecola sintetica di 166 amminoacidi assemblati con segmenti "attivi" di alfa IFN. I risultati nei pazienti che non erano stati trattati precedentemente sembrano simili a quelli ottenuti con IFN alfa e anche la tolleranza è la stessa, mentre sembrerebbe dare risultati migliori nei non responders con percentuali di

risposte sostenuta nel tempo pari al 50% dei pazienti trattati (59-61).

L'analisi dei risultati ottenuti dopo 10 anni di esperienza di monoterapia con interferone ha dimostrato la necessità di sperimentare terapie alternative, suggerendo l'opportunità di trattamenti di combinazione, capaci di agire con meccanismi diversi sulle diverse fasi del ciclo vitale del virus. Il razionale per l'introduzione di terapie di combinazione si basa su studi di cinetica virale che hanno evidenziato che la curva di decadimento plasmatico di HCV in risposta all'interferone si basa su 2 fasi successive. La prima componente è rapida (da 1,5 a 4 ore) e rappresenterebbe l'effetto inibitorio dose dipendente dell'interferone sulla produzione di HCV, mentre la seconda, più lenta, (fino a 70 ore) è il risultato della clearance delle cellule infette. Sulla componente rapida si potrà agire quando si svilupperanno farmaci antivirali diretti contro gli inibitori delle proteasi HCV, dell'elicasi o della polimerasi (62-64). Per agire sulla seconda componente si deve favorire la distruzione degli epatociti infettati o, comunque, si deve disporre di un secondo farmaco in grado di potenziare gli effetti dell'interferone sulle cellule infette o che rispondono poco all'interferone. Sulla base di tale razionale sono state proposte varie terapie di associazione e tra queste quella che è sembrata più efficace è stata sicuramente la terapia di associazione di interferone + Ribavirina, analogo guanosidico che inibisce la replicazione in vitro di un largo spettro di virus ad RNA e DNA. Tale associazione (schemi di IFN 3 X 3 t.i.w o 6 x 3 t.i.w. + 1000-1200 mg/die di ribavirina) sembra determinare una risposta sostenuta nel tempo del 45-52% dei pazienti, mai trattati in precedenza (naive). Meno confortanti sono i risultati sui "non-responders" dove le risposte a lungo termine sono dell'ordine del 10-16% (64-66). In considerazione del numero elevato dei "non responders" si è provata l'associazione con amantadina. L'amantadina è un'ammina tricyclica impiegata nella terapia del morbo di Parkinson ed utilizzata al dosaggio di 200 mg/die per os. Usata in monoterapia anche come agente anti influenzale, viene impiegata nella terapia dell'epatite C con una risposta nei "non responder" pari al 27% dei pazienti e di risposta sostenuta pari al 18% (67-69).

Recentemente è stato impiegato l'interferone

peghilato che sembra ottenere risultati più significativi in termini di efficacia e di tollerabilità. Tale farmaco si è ottenuto coniugando una molecola di interferone tradizionale ad un polimero inerte di polietilenglicole. Tale interferone ha il vantaggio di avere un'emivita prolungata rispetto all'interferone standard tanto da consentire la somministrazione del farmaco una volta alla settimana. La percentuale di risposta virologica nella terapia di associazione interferone peghilato/ribavirina sembra essere pari al 65-70% a fine trattamento mentre la risposta virologica si è osservata nel 54-56% dei casi (70-73).

È diffusa la consuetudine di non trattare soggetti di età superiore a 65 anni perché le persone più anziane hanno una più lenta progressione dell'epatite verso la cirrosi e l'epatocarcinoma. In linea teorica non vi è alcun limite di età per la terapia interferonica, tuttavia in questi casi tale opzione terapeutica deve essere accuratamente vagliata, tenuto conto della relativa asintomaticità dell'infezione, del "costo umano e sociale" che tale terapia richiede, delle possibilità di successo, degli effetti collaterali ("indice terapeutico") e della frequente comorbidità. I più comuni effetti collaterali dell'interferone sono caratterizzati dall'insorgenza di una sintomatologia di tipo influenzale soprattutto nel primo mese di trattamento. Le manifestazioni cliniche che i pazienti riferiscono sono caratterizzate da rialzo febbrile, astenia, anoressia, mialgie ed altralgie. Altri effetti collaterali sono la depressione, spesso già presente nelle persone più in avanti con gli anni e lo slatentizzarsi di tireopatie su base autoimmune. I pazienti in trattamento, soprattutto se anziani, richiedono uno stretto monitoraggio laboratoristico perché molti di essi presentano leucopenia e piastrinopenia. Le terapie di associazione con ribavirina, inoltre, presentano l'insorgenza di anemie emolitiche e complicanze cardiocircolari soprattutto in soggetti portatori di una persistente cardiopatia ischemica.

La storia naturale dell'HCV nell'anziano differisce in base alle popolazioni studiate. Uno studio eseguito su una comunità americana suggerisce un decorso relativamente benigno (74). Risultati analoghi sono stati riscontrati in uno studio italiano (4). Al contrario uno studio inglese su pazienti ospedalizzati con HCV ha trovato una grande percentuale di pazienti con cirrosi ed epatocarcinoma.

L'opinione generale è che l'età dell'infezione, la durata della malattia, l'abuso di alcool, il grado di infiammazione epatica e fibrosi sono i parametri che si correlano meglio alla valutazione prognostica della malattia. L'indicazione al trattamento è molto dibattuta: l'efficacia della terapia è minore nell'anziano probabilmente perché l'interferone agisce come immunomodulatore e il sistema immunitario dell'anziano è meno responsivo.

Ci sono in letteratura almeno 3 studi che analizzano l'effetto dell'età sull'efficacia della terapia interferonica e le complicazioni della terapia.

Nel primo, condotto da Van-Thiel et al., sono stati comparati 25 pazienti tra i 65 e gli 81 anni a un gruppo di 25 soggetti tra i 35 e i 47 anni, entrambi sottoposti a terapia antivirale. È stata osservata solo una piccola differenza di risposta tra i 2 gruppi. Anche la quota di eventi avversi è stata essenzialmente la stessa nelle due popolazioni (75). Un secondo studio condotto in Italia ha mostrato le stesse conclusioni, con miglioramenti istologici nei pazienti "responders" analoghi in tutte le età (76). Uno studio virologico condotto in Giappone su un gruppo di anziani (età media 63 anni) e un gruppo di controllo (età media 34 anni) ha dimostrato che un basso titolo di HCV RNA rappresenta un fattore prognostico favorevole di risposta al trattamento nel gruppo di anziani, ma in genere questi ultimi presentavano cariche virali maggiori (77). In un altro lavoro è stato osservato che l'età non è un fattore predittivo di risposta all'interferone, mentre parametri significativi sono la carica virale, il genotipo e la dose di interferone (78).

LA NOSTRA ESPERIENZA

Presso l'Istituto di Medicina Interna del Policlinico A. Gemelli di Roma è attivo l'Ambulatorio per le Malattie del Fegato dove afferiscono molti pazienti di età superiore ai 65 anni con epatopatia cronica attiva HCV positiva sia "naive" sia "non responders" o "relapser" a precedenti terapie antivirali.

Negli ultimi anni abbiamo trattato 17 pazienti "over 65". dieci di essi erano "naive" e 7 non responders o "relapsers" a precedenti trattamenti. Il criterio di scelta dei pazienti da trattare è stato la presenza di una ipertransaminasemia elevata (ALT almeno 5 volte la

norma). L'età media al momento del trattamento era 66,5 anni (range 64-70) con un rapporto maschi: femmine di 8 : 9. Il follow-up medio, calcolato dal momento dell'inizio della terapia è, di 54 mesi (range 8-100 mesi).

Il numero dei pazienti con risposta biochimica e/o virologica al termine della terapia è stato pari a 9/17 pazienti (52%), con una risposta sostenuta (valutazione eseguita dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia) osservata in 5/17 pazienti (29%). Dei 9 pazienti responders, ben 6 (66%) erano al primo ciclo di terapia. Altro dato significativo è che i pazienti "responders" sono stati coloro che presentavano una diagnosi istologica migliore, mentre coloro che avevano diagnosi istologica di fibrosi severa/cirrosi (8 pazienti) sono stati quelli che non hanno risposto alla terapia. L'insorgenza di HCC si è verificata in 2 casi con una incidenza dell'11%.

Gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono stati: febbre, artro-mialgie, tiroidite, depressione, leuco/piastrinopenia (Tab. 2).

HCV E EPATOCARCINOMA

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è conosciuta come il maggior fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma epatocellulare (HCC). Dal 1990, quando questo virus fu identificato come la causa maggiore di epatite post-trasfusionale non-A non-B, un crescente numero di ricercatori hanno focalizzato la loro attenzione sulle relazioni tra l'epatite cronica HCV e l'incidenza dell'HCC. Il carcinoma epatocellulare relato all'HCV sembra essere più comune nelle aree con un intermedio tasso di prevalenza dell'HCC, ad es. Italia, Sud Europa, Giappone, mentre il virus

Tab. 2 - Effetti collaterali insorti durante la terapia

Effetti collaterali	N°	%
Febbre	7/17	41%
Artro-mialgie	6/17	35%
Piastrinopenia/ leucopenia	4/17	23%
Depressione	2/17	11%
Tiroidite	1/17	5%
Nessuno	2/17	11%

dell'epatite B è ancora la causa maggiore di HCC nelle zone ad alta prevalenza come Africa o Asia del Sud. Studi recenti confermano l'aumento di incidenza dell'HCC negli Stati Uniti, ma la percentuale dei casi relati all'infezione HCV varia notevolmente da regione a regione e potrebbe riflettere differenze regionali nella composizione etnica della popolazione (79,80,81,82,83).

Il meccanismo con cui l'infezione da HCV esita in HCC è ancora da comprendere. L'epatite da virus B è caratterizzata da un'integrazione del DNA virale all'interno dei cromosomi ospiti, il che rappresenterebbe un effetto carcinogenico diretto, questo fenomeno non sembra avvenire nel caso dell'HCV, che è un virus a RNA. Senza dubbi, la cirrosi HCV relata sembra condurre a un incremento del rischio di trasformazione neoplastica causata da insulti metabolici o altri virus. Naturalmente, non tutti i pazienti affetti da cirrosi HCV relata vanno incontro allo sviluppo di HCC.

Oggi, c'è maggiore attenzione sulla prevenzione dell'HCC. Sono stati identificati tre possibili livelli di intervento: 1) profilassi primaria, basata sulla eliminazione/riduzione dell'esposizione a carcinogeni e virus epatici; 2) profilassi secondaria, basata sulla prevenzione della cirrosi in pazienti che hanno già contratto una epatite virale; 3) profilassi terziaria basata sulla prevenzione dello sviluppo dell'HCC stesso nei fegati cirrotici.

L'influenza del trattamento con IFN sulla storia naturale dell'epatite C e cirrosi è ancora controversa. Negli ultimi dieci anni, è stato provato l'effetto dell'alfa-IFN nel ridurre la necrosi cellulare e le modificazioni infiammatorie associate all'epatite cronica C, ma il suo effetto sullo sviluppo dell'HCC è ancora oggetto di studio (84).

In uno studio con 1643 pazienti affetti da epatite cronica C, Ikeda et al. (85) trovarono che il rischio di carcinogenesi era significativamente più basso nei pazienti con livelli ALT normali, indipendentemente dal livello sierico di HCV RNA, e che l'IFN riduceva significativamente il tasso di sviluppo dell'HCC. Questi risultati devono essere interpretati con cautela, comunque. In molti casi, l'HCC è stato diagnosticato dopo il trattamento con IFN, evento suggestivo di presenza già all'inizio del trattamento di un HCC occulto. Mazzella et al (86). hanno analizzato la storia di 347 pazienti con cirrosi

compensata, 277 trattati con IFN e 120 non trattati. Durante il follow-up di 32 mesi, l'HCC fu diagnosticato in 9/83 (10.8%) pazienti cirrotici HCV relati non trattati contro 5/188 (2.6%) di quelli che hanno ricevuto l'IFN. Nishiguchi et al. (87) hanno seguito per un periodo di 2-7 anni 90 pazienti con cirrosi compensata HCV relata, 45 dei quali dopo randomizzazione hanno ricevuto 6 MU/die di alfa-IFN per 12-24 settimane. L'HCC si è sviluppato in 2 pazienti del gruppo in trattamento con IFN e in 19 del gruppo dei non-IFN.

Di recente Bonino (88) in uno studio retrospettivo di coorte su 913 pazienti con HCC, ha notato che il trattamento con Interferone riduce il tasso di progressione verso il carcinoma epatocellulare in pazienti con infezione cronica da HCV senza infezione da HBV, sottoposti a terapia con Interferone.

Allo scopo di identificare i fattori predittivi per lo sviluppo di HCC, stiamo attualmente studiando (nell'ambito di uno studio multicentrico italiano) la storia clinica di 228 pazienti cirrotici (131 maschi, 97 femmine, età 31-73 anni; media età 55.6±7.7 anni) con epatite cronica C, tutti sono stati trattati con alfa-IFN. I criteri di arruolamento includevano la diagnosi istologica di cirrosi senza l'evidenza di noduli epatici, avere effettuato un ciclo di IFN per almeno 3 mesi, e un follow-up di 12 mesi o più dopo la fine del trattamento. Le schedule di trattamento e la durata della terapia sono state varie, il totale delle dosi somministrate varia da 72-2040 MU (mediana: 566 MU). Il follow-up è stato basato su aspetti clinici, parametri ematochimici, ecografia e TC ogni 6 mesi. Ad oggi, la mediana del follow-up è 66 mesi (range 18-70 mesi) dopo la fine del trattamento, o 80 mesi (range 14-134 mesi) qualora consideriamo la diagnosi istologica di epatite come tempo zero.

L'HCC è stato rilevato in un totale di 28 pazienti. L'analisi di sopravvivenza standard indica che la probabilità di sviluppo di HCC è 4.9% 24 mesi dopo la fine del trattamento con IFN, 7.3% a 36 mesi, e 13% a 78 mesi. Utilizzando come punto di partenza del follow-up la diagnosi istologica, il rischio è di 3.1% a 24 mesi, 5.3% a 36 mesi, 12.2% a 78 mesi, 19.4% a 143 mesi. Gli individui di sesso maschile, di età >55 anni, alcolisti, ed una più lunga durata di malattia sono emersi come fattori di rischio per lo sviluppo di HCC in questa popolazione. I dati circa un ruolo po-

tenzialmente protettivo della terapia con IFN in pazienti con epatopatia cronica HCV (in particolare gli effetti della durata del trattamento, della dose totale, e la risposta del paziente) sono ancora dubbi, sebbene una analisi preliminare possa suggerire che le più alte dosi totali di IFN potrebbero ridurre il rischio di HCC in questo gruppo ad alto rischio. È indubbio che studi prospettici multicentrici potranno chiarire il ruolo dell'Interferone nella prevenzione dello sviluppo dell'HCC.

CONCLUSIONI

In accordo con quanto osservato in letteratura ed emerso dal nostra esperienza diretta si può concludere questa breve trattazione dicendo che è opportuno trattare pazienti di età superiore ai 65 anni che presentano buone condizioni cliniche. È necessario sottoporli sempre ad un attento esame clinico di base ed a una accurata valutazione della funziona-

lità dell'apparato cardio-circolatorio e respiratorio, della funzionalità tiroidea, delle condizioni psichiche, escludendo la presenza di forme importanti di depressione. È necessario, inoltre, accertarsi che il paziente presenti una buona compliance sia in termini di congrua assunzione dell'aterapia sia in termini di disponibilità a sottoporsi a frequenti controlli laboratoristici durante tutto il periodo del trattamento.

È preferibile trattare pazienti che hanno un elevato grado di attività di malattia con un incremento importante degli indici di citonecrosi ed una buona condizione istologica (assenza di fibrosi severa e di cirrosi), escludendo dal trattamento coloro che presentano una forma "mild" di malattia con rialzo modesto delle transaminasi e bassa carica virale, ricordando il già citato rapporto "costo-beneficio" e la necessità di garantire a tali pazienti una soddisfacente qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the viral hepatitis prevention board. Antwerp, Belgium. *J Viral Hepatol* 1999; 6: 35-47.
2. EASL, International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. *Journal of Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 3-8.
3. Seef LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999; 107 (6B): 10S-15S.
4. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, Costantino A, et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997 Oct;26(4):1006-11.
5. Noursbaum JB, Pol S, Nelpas B, Laidas P et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995; 122:161-68.
6. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic difference and temporal trends. *Semin Liver Dis*; 2000; 20(1):1-16.
7. Filipak CL, Gordan J, Silverman HC et al. Low, normal or minimal raised ALT value do not predict virologic levels or histologic activity in patients with chronic hepatitis C (abstract). *Hepatology* 1994; 20: 347 A.
8. Telfer P, Sabin C, Devereux H et al. The progression of HCV associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Hematol* 1994; 84: 555-61.
9. Seef LB, Miller RW, Rabkin CS et al. 45 year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000; 132: 105-11.
10. Fattovich G, Giustina G, Degos F et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C, a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
11. Sefaty L, Aumaitre H, Chazouileeres et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 1435-39.
12. Minuk GY. The influence of host factors on the natural history of chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1999; 6: (6): 271-76.
13. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM et al. The natural history of hepatitis C virus infection host viral and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-56.
14. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS et al. Independent and additive effect modification of hepatitis C and B viruses infection on the development of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1996;24: 271-77.
15. Romeo R, Colombo M, Rumi M et al. Lack of association between type of hepatitis C virus, serum load and severity of liver disease. *J Viral hepat* 1996; 3: 183-89.
16. Yamada M, Kakumu S, Yoshioka K et al. Hepatitis C virus genotype are not responsible for development of serious liver disease. *Dig. Sci* 1996; 39: 234-39.
17. Romeo R, Tommasini MA, Rumi MG et al. Genotypes in the progression of hepatitis C related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996; 24 4 suppl): 153 A.
18. Yee TT, Griffioen A, Sabin A et al. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000; 47: 845-51.
19. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R et al. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 240-45.
20. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *Journal of Hepatology* 1999; 31 (Suppl 1); 9-16.
21. Colombo M. Natural history and pathogenesis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 1999; 31 (Suppl 1); 25-30.
22. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss, Brown D et al.

- Hepatitis C virus genotype: an investigation of type-specific differences in geografic origin and disease. *Hepatology* 1994; 19: 13-18.
23. Martinot-Peignoux m, Marcellin P, Pouteau M et al. Pre-treatment serum hepatitis C virus RNA and genotype are the main and independent prognostic factors of SR to interferon alpha-therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology*; 1995; 22: 1050-56.
24. Davis G, lau J. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 1): 112S-127S.
25. Shiratori Y, Omata M. Predictors of the efficacy of interferon therapy for patients with chronic hepatitis C before and during therapy: how does this modify the treatment course? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; May (15) Suppl: E 141.
26. Amarapurkar D. Natural history of hepatitis C virus infection. *J gastroenterol Hepatol* 2000; May(15) Suppl: E105.
27. Farci P. Hepatitis C virus. The importance of Viral heterogeneity. *Clinics in Liver Disease*. Vol 5, Num 4; Nov 2001; 895-916.
28. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR et al. Clinical outcomes after trasfusion associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-69.
29. Khan MH, Farrel GC, Byth K et al. Which patients with epatitis C develop liver cmlplications? *Hepatology* 2000; 31: 513-20.
30. Noda K; Yoshihara H, Suzuki K et al. Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma – its relationship to alcohol drinking and the age of trasfusioni. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 95 A.
31. Pessione F, Degos F, Marcellin P et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1717-24.
32. Khan KN, Yatsushashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol* 2000 May-Jun;35(3):286-95.
33. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28: 805-810.
34. Yamanaka T, Shiraki K, Nakazaawa S, Okano H, Ito T, Deguchi M, Takase K, Nakano T Impact of hepatitis B and C virus infection on the clinical prognosis of alcoholic liver cirrhosis. *Anticancer Res* 2001 Jul-Aug;21(4B):2937-40
- Desmond P. Where does treatment fit into the strategy to control hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (Suppl): E123-5.
35. Farrel GC. Hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon in non cirrhotic hepatitis C. Flaws in the cure, or a clue to the flaws? *J gastroenterol hepatol* 1999; 14: 833-7.
36. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann intern Med* 2000; 132: 517-24.
37. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program in Japan on cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174-81.
38. Poynard T, Leroy V, Cohard M et al. Meta analysis of interferon randomised trials in the treatment of viral hepatitis C. *Lancet* 1997; 349:825-31.
39. Wong JB, Bennet WG, Koff R et al. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: Risk, benefits and cost. *JAMA* 1998; 280: 2088-2093.
40. Davis GL. Current therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000; 118 (2) Suppl 1: S104.
41. Heathcote J. Antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000, 20 (2) 185-99.
42. Fattovich G, Giustina G, Degos F et al. Effectiveness of interferon -alpha on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in European patients with cirrhosis type C. *hepatol* 1997; 27: 201-5.
43. Hino K, Okuda M, Torishi T et al. Serial assay of hepatitis C virus RNA in serum for predicting response to IFN therapy. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 14-20.
44. McHutchinson J, Sedghi Vaziri et al. Is there an optimal timeto measure quantitative HCV-RNA to predict outcome following IFN treatment for chronic HCV infection? (abstract 356). *Hepatology AASLD1996*; (abstract) 920.
45. Poynard T, Leroy V, Cohard M et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of hepatitis C: Effect of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-87.
46. Davis G, esteban Mur R, Mustgi V et al. Interferon alpha 2b alone or in combination with ribavirine for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-99.
47. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M et al. A comparison of three interferon alfa 2b regimens for the long term treatment of chronic non A, non B hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1457-62.
48. Heathcote J, Lee S, Pare p et al. Cost- Effectiveness evaluation of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C: a canadian analysis. *Hepatology* 1998; 377-43.
49. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones BD, Di Bisceglie A et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1986 Dec 18;315(25):1575-8.
50. Negro F, Abate ML, Mondardini A, Baldi M, Leandro G, Lombardi S, Wolfe L, Ryff JC, Verme G, Brunetto MR, et al. The fluctuations of hepatitis C virus RNA and IgM anti-HCV (core) serum levels correlate with those of alanine aminotransferases during the hepatitis relapses of patients treated with interferon. *J Viral Hepat* 1995;2(4):171-4.
51. Foti G. Chronic hepatitis C: monotherapy with recombinant 2a, 2b, and lymphoblastoid alpha interferon in naive patients] *Minerva Med* 2001 Dec;92(6):411-5
52. Furusyo N, Hayashi J, Ohmiya M, Sawayama Y, Kawakami Y, Ariyama I, Kinukawa N, Kashiwagi S. Differences between interferon-alpha and -beta treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 1999 Mar;44(3):608-17.
53. Piccinino F, Felaco FM, Sagnelli E, Aprea L, Messina V, Pasquale G, Filippini P, Scolastico C. Long-term lymphoblastoid interferon-alpha therapy for non-cirrhotic chronic hepatitis C: an Italian multicentre study on dose and duration of IFN alpha treatment. *Res Virol* 1998 Sep-Oct;149(5):283-91.
54. Tine F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis. A meta-analysis of randomised clinical trials. *J Hepatol*. 1991 Sep;13(2):192-9.
55. Bresci G, Del Corso L, Romanelli AM, Giuliano G, Pentimone F. The use of recombinant interferon alfa-2b in elderly patients with anti-HCV-positive chronic active hepatitis. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Aug;41(8):857-62.

56. Bresci G, Parisi G, Banti S, Bertoni M. Therapy of active chronic hepatitis with recombinant alpha 2b-interferon: an 18 month follow-up. *Eur J Med*. 1993 Jun-Jul;2(6):349-52.
57. Bresci G, Gambardella L, Parisi G, Banti S, Scatena F, Bertoni M, Capria A. Sustained remission and viraemia in chronic hepatitis C treated with recombinant alpha-interferon (rIFN-alpha). *Int J Clin Pharmacol Res*. 1995;15(5-6):175-9.
58. Tong MJ, Blatt LM, Tong LT, Sayadzadeh K, Conrad A. Long-term retreatment in chronic hepatitis C patients who were non-responders to an initial course of interferon-alpha 2b. *J Viral Hepat* 1998 Sep;5(5):323-31.
59. Melian EB, Plosker GL. Interferon alfacon-1: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Drugs* 2001;61(11):1661-91.
60. Suzuki H, Tango T. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of interferon alfacon-1 in comparison with lymphoblastoid interferon-alpha in patients with high-titer chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 2002 Jan;22(1):1-12.
61. Heathcote J. Consensus interferon: a novel interferon for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat* 1998 Sep;5 Suppl 1:13-8.
62. Layden JE, Layden TJ. Viral kinetics of hepatitis C: new insights and remaining limitations. *Hepatology* 2002 Apr;35(4):967-70.
63. Hepatitis C virus kinetics during induction and standard 3 times a week interferon-alpha therapy. Carlsson T, Reichard O, Weiland O. *Scand J Infect Dis* 2001;33(11):838-42.
64. Zeuzem S. The kinetics of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2001 Nov;5(4):917-30.
65. Sostegni R, Ghisetti V, Pittaluga F, Marchiaro G, Rocca G, Borghesio E, Rizzetto M, Saracco S. Sequential versus concomitant administration of ribavirin and interferon alfa-n3 in patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone: results of a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998 Aug;28(2):341-6.
66. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT) *Lancet* 1998 Oct 31;352(9138):1426-32.
67. Ideo G, Bellobuono A. New therapies for the treatment of chronic hepatitis C. *Curr Pharm Des* 2002;8(11):959-66.
68. Chan J, O'Riordan K, Wiley TE. Amantadine's viral kinetics in chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci* 2002 Feb;47(2):438-42.
69. Yagura M, Harada H. Treatment of chronic hepatitis C patients with amantadine. *Gastroenterol* 2001 Nov;36(11):759-63.
70. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK. The Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001 Aug;34(2):395-403.
71. Zeuzem S. Pegylated interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C. More than half of patients show a lasting response. *MMW Fortschr Med* 2002 Feb 21;144(8):30-4.
72. Zeuzem S, Heathcote JE, Martin N, Nieforth K, Modi M. Peginterferon alfa-2a (40 kDa) monotherapy: a novel agent for chronic hepatitis C therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 Dec;10(12):2201-13.
73. Patel K, McHutchison J. Peginterferon alpha-2b: a new approach to improving response in hepatitis C patient. *Expert Opin Pharmacother* 2001 Aug;2(8):1307-15.
74. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Eng J Med* 1992; 327:1899-1905.
75. Van-Thiel DH et al. Treatment of hepatitis C in elderly persons with interferon alpha. *J Gerontol Med Sci* 1995; 50: 330-333.
76. Bresci G et al. The use of recombinant interferon alpha 2b in elderly patients with anti HCV positive chronic active hepatitis. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:857-62.
77. Horiike N et al. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 246-49.
78. Shiratori Y et al. Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1997; 113: 558-66.
79. Okuda K. Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32 (suppl.1): 225-237.
80. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-50.
81. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in UK, 1979-94. *Lancet* 1997; 350: 1142-3.
82. Deuffic S, Poynard T, Buffet L, Valleron AJ. Trends in primary liver cancer. *Lancet* 1998; 351: 214-5.
83. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-5.
84. Poynard T, Moussalli J, Ratzu V, Regimbeau C, Opolon P. Effect of Interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clinics in liver disease* 1999; 3: 869-881.
85. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29:1124-30.
86. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A et al: Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV related liver cirrhosis. *J hepato* 1997; 24: 141-7.
87. Nishguchi S, Kuroki T, Nakatnai S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S et al. Randomized trial of effect of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346:1051-56.
88. International Interferon Hepatocellular carcinoma Study group. Effect of Interferon alfa on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351: 1535-39.

IL DELIRIUM

Manor M.

Il Delirium è un'alterazione della coscienza con associati disturbi delle capacità attentive e di altre funzioni cognitive, comportamentali, affettive e neurovegetative, con esordio acuto, intensità sintomatologia fluttuante e durata transitoria (1-4).

Tale sindrome, molto più frequente nella popolazione anziana, e soprattutto nei cosiddetti anziani fragili, assume rilevanza significativa, come fattore di rischio per un'aumentata morbilità e mortalità, per un più lungo periodo di degenza, per ulteriore istituzionalizzazione e per un deterioramento delle capacità cognitive, funzionali e di qualità di vita dei pazienti che vi soffrono.

La prevalenza del delirium nei pazienti ospedalizzati in ambienti acuti varia tra 10% e 30%; tra i pazienti geriatrici vi si trova una prevalenza del 38%, mentre tra quelli oncologici terminali il delirium arriva anche ad 85% di prevalenza (5). Riassumendo vari altri studi su pazienti geriatrici si rileva una prevalenza di delirium in 15% dei pazienti al momento del ricovero, di un altro 5-15% durante la degenza, e del 25-35% dei pazienti ad 1 mese dal ricovero. Tra i settantenni la prevalenza può arrivare al 50%, con un ulteriore aumento al 60% tra i 75enni. In pazienti geriatrici chirurgici è stata rilevata una prevalenza del delirium in circa 15%, con un aumento fino al 50% tra quelli operati per frattura di femore. Infine la prevalenza del delirium tra i pazienti con precedente demenza arriva al 40%.

I fattori di rischio per l'insorgenza del delirium sono molteplici e sono correlati al paziente stesso (età, preesistente disturbo cognitivo, pregressi episodi di delirium, severa comorbilità), ad eventuale intervento chirurgico (grado di emergenza, durata, decorso postoperatorio), a fattori farmacologici (polifarmacoterapia, uso di psicofarmaci, abuso d'alcool) e/o a fattori ambientali (immobilità, isolamento sociale, stress) (6). Più in particolare, tra gli anziani residenti in comunità, i

maggiori fattori di rischio per insorgenza del delirium nei 3 anni di follow-up, risultavano essere la presenza di ipertensione sistolica isolata ed un punteggio al Mini Mental State (MMS) minore di 24 (7). Invece i fattori di rischio per delirium in pazienti operati per problemi ortopedici sono stati identificati nell'età più avanzata, nel peggioramento cognitivo, nella presenza di depressione e nel basso livello educativo; altri fattori risultavano essere l'alterata natriemia e la leucocitosi preoperatorie, i deficit uditivi e visivi, la comorbilità, l'uso di farmaci psicotropi e la presenza di frattura all'ammissione (8). Tra anziani ricoverati in reparto acuto assume rilievo di fattore di rischio per il delirium la severità della malattia, la presenza di malattie croniche e di stato febbrile al momento del ricovero (9).

Eziologicamente, il delirium avviene in corso di malattie sistemiche (Insufficienze d'organo - cardiaca, epatica, renale, polmonare; infezioni, ustioni, traumi multipli), di squilibri metabolici (ipotiroidismo, ipo- ed iper-adrenalismo, ipoglicemia, ipercalcemia), di disturbi neurologici (evento cerebrovascolare, trauma cranico, emorragia subaracnoidea, massa intracranica, confusione, meningite), di disturbi vari (astinenza da alcool o sedativi, in periodo postoperatorio o durante la permanenza in unità di terapia intensiva) e molte volte per cause iatrogene, i farmaci implicati essendo gli anticolinergici, i sedativi-ipnotici, gli antipsicotici e gli antidepressivi triciclici, alcuni antipertensivi, la digitale, i corticosteroidi etc.

Fattori facilitanti l'insorgenza del delirium sono stati identificati nello stress psicosociale, nella privazione del sonno, nell'immobilità e nella privazione o iperstimolazione sensoriale. Precipitano il delirium la malnutrizione, l'uso di mezzi di contenimento, l'uso di catetere vescicale, l'aggiunta simultanea di più di 3 farmaci o qualsiasi altro evento iatrogeno (10).

I criteri diagnostici del delirium così come

Divisione di Geriatria, Ospedale Israelitico, Roma.

vengono fissati dal DSM IV (1) sono:

A. alterazione della coscienza (cioè, riduzione della lucidità della percezione dell'ambiente), con ridotta capacità di focalizzare, mantenere o spostare l'attenzione.

B. modificazione cognitiva (quale deficit di memoria, disorientamento, alterazioni del linguaggio), o lo sviluppo di una alterazione percettiva che non risulta meglio giustificata da una preesistente demenza, stabilizzata o in evoluzione.

C. l'alterazione si sviluppa in un breve periodo di tempo (generalmente di ore o giorni), e tende a presentare fluttuazioni giornaliere

D. vi è la dimostrazione, fondata sulla storia, sull'esame fisico, o sugli esami di laboratorio che il disturbo è causato da:

-conseguenze fisiologiche dirette di una condizione medica generale o

- sintomi A e B si sono sviluppati durante una intossicazione da sostanze o con uso di farmaci correlati al disturbo, o durante o poco dopo una sindrome da astinenza o
- il delirium ha più di una eziologia

La diagnosi differenziale più frequente del delirium si fa nei confronti della sindrome demenziale, dalla quale lo differenziano, soprattutto, l'esordio acuto, il decorso fluttuante, la coscienza obnubilata, il marcato deficit attentivo.

A seconda del quadro sintomatologico, il delirium viene diviso in 4 sottotipi: il tipo iperattivo, quello ipoattivo, il tipo misto e quello non classificabile. A seconda di vari studi, la prevalenza dei 4 sottotipi varia tra 15-21% per il tipo iperattivo, 19-29% per il tipo ipoattivo, 43-52% per il tipo misto e 7-14% per il tipo indifferenziato (5, 11).

Il delirium iperattivo è caratterizzato da sintomi psicotici (deliri, allucinazioni), da illusioni con agitazione psicomotoria e da sintomi vegetativi come, tachicardia, diaforesi, midriasi, tremori, secchezza delle fauci, iperpiressia. Il tipo ipoattivo è caratterizzato da un atteggiamento ritardato, silente, passivo, con disartria, atassia ed incontinenza sfinterica.

Mentre la durata media della degenza dei pazienti con delirium risultava maggiore rispetto a quella dei pazienti esenti dal delirium (9,87 gg vs. 6,95 gg) (9), quella dei pazienti affetti da delirium ipoattivo o misto era doppia rispetto alla durata di degenza dei pazienti con delirium ipoattivo (11).

Per quanto riguarda gli esiti, generalmente 75% dei pazienti con delirium morivano en-

tro 3 anni, mentre la mortalità dei pazienti senza delirium, nello stesso periodo di follow-up si fermava ad un tasso di 51% (RR = 2,19-2,24) (12). Un ulteriore studio su pazienti residenti in nursing-homes, ricoverati in ospedale con delirium, ha rilevato persistenza dello stesso in 72% dei pazienti alla dimissione (o decesso); tale quadro persisteva in 55% dei pazienti dopo 1 mese, mentre ancora il 25% dei pazienti presentavano segni di delirium a 3 mesi dalla dimissione (13). I pazienti affetti da delirium sovrapposto ad un stato demenziale sono più a rischio rispetto ai loro controlli non dementi per un maggior deterioramento cognitivo (misurato con il MMSE) e funzionale (misurato col Barthel Index) a 12 mesi dall'evento acuto necessitante di ricovero; inoltre i pazienti con delirium e demenza avevano più probabilità di istituzionalizzazione rispetto ai soggetti esenti da queste 2 patologie (OR 3,18) (14).

Tenuto conto degli effetti negativi del delirium sulla qualità di vita dei pazienti, sul pericolo maggiore di deterioramento psicofisico e sulla loro più alta mortalità, risulta molto importante la messa a punto di interventi preventivi il delirium in questi pazienti; tali interventi, - in gran parte non farmacologici, - come, mezzi per migliorare le capacità visive od acustiche, interventi di mobilitazione e di orientamento temporo-spaziale, correzione dell'insonnia o dei disturbi metabolici, - comportano un'incidenza minore degli episodi di delirium, con minor durata e successivo miglioramento delle capacità cognitive, di mobilità e sensoriali rispetto ai pazienti in cui tali misure preventive non erano state effettuate (15).

Il trattamento farmacologico del delirium necessita di adeguate considerazioni riguardo al bilanciamento tra i benefici da ottenere e i potenziali effetti collaterali. L'uso di farmaci psicotropi, se da un lato può migliorare lo stato di agitazione con minor pericoli per il paziente stesso, dall'altro inficia una corretta valutazione dello stato cognitivo del paziente e lo pone a maggior rischio di cadute. I tranquillanti antipsicotici sono quelli più usati nel trattamento del delirium, soprattutto di tipo iperattivo o misto; tra questi, l'alooperidolo è il neurolettico più studiato ed accettato, in quanto meno sedativo ed ipotensivo, con meno metabolici e con minori effetti collaterali anticolinergici, rispetto alla clorpromazi-

na. Invece, l'uso di benzodiazepine (es. Lorazepam e.v.o.i.m.) permette di abbassare il dosaggio dei neurolettici. Inoltre le benzodiazepine sono indicate maggiormente nel delirium da astinenza da alcool o da sedativo-ipnotici (6).

Per quanto concerne la gestione non-farmacologica del paziente con delirium è importante provvedere ad un corretto e semplice modo di comunicazione col paziente, incluso un tentativo di migliorare le sue capacità di orientamento; il paziente deve soggiornare in un am-

biente confortevole, senza sbalzi di luce, rumori, temperatura; vanno identificati e corretti deficit sensoriali, va mantenuta un'attività fisica continua, con congrui periodo di riposo.

Infine, è importante ricordare che nella popolazione anziana i sintomi del delirium persistono anche dopo la fase acuta, quindi la pianificazione della terapia domiciliare postospedaliera deve focalizzarsi sulla riduzione dei fattori di rischio continui e sulla gestione dei deficit funzionali residuanti.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition. American Psychiatric Association. Washington, D.C. 1994; pg. 124-7.
2. World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 1992; 57-9.
3. The Merck Manual of Geriatrics: Organic Brain Disorders. 1990; cap. 82, 939-41.
4. Società Italiana Geriatri Ospedalieri: Linee Guida nel Trattamento e nella Gestione delle Malattie Geriatriche. CESI srl, Roma. 2001; cap 17, pg 239-44.
5. Hepp U.: Diagnose und Behandlung des Delirs. Praxis. 2002; 91:455-63.
6. Meagher D.J.: Delirium: optimising management. B.M.J; 2001. 322:144-9.
7. Rakhonen T., Eloniemi-Sulkava U., Halonen P., Verkkoniemi A., Niinisto L., Notkola I.L., Sulkava R.: Delirium in the non-demented oldest old in the general population: risk factors and prognosis. Int J Geriatr Psychiatry 2001; Apr; 16(4): 415-21
8. Galanakis P., Bickel H., Gradinger R., Von Gumpfenberg S., Forstl H.: Acute confusional state in the elderly following hip surgery: incidence, risk factors and complications. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2001 Apr.; 16(4): 349-55.
9. Vazquez F., O'Flaherty M., Michelangelo H., Quiros R., Garfi L., Janson J., Camera L., Kaplan R., Mayorga L.M.: Epidemiology of delirium in elderly inpatients. Medicina (B Aires). 2000; 60 (5):555-60
10. Inouye S.K., Charpentier P.A.: Precipitating Factors for delirium in hospitalised elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. JAMA 1996; Mar. 20; 275 (11): 852-7.
11. O'Keefe S.T., Lavan J.N.: Clinical significance of delirium subtypes in older people. Age and Ageing 1999;28:115-9.
12. Curyto K.J., Johnson J., TenHave T., Mossey J., Knott K., Katz I.R.: Survival of hospitalised elderly patients with delirium: a prospective study. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2001 Spring; 9(2):141-7.
13. Kelly K.G., Zisselman M., Cutillo-Schmitter T., Reichard R., Payne D., Denman S.J.: Severity and course of delirium in medically hospitalised nursing facility residents. Am J Geriatr Psychiatry 2001; Winter; 9(1):72-7.
14. McCusker J., Cole M., Dendukuri N., Belzile E., Primeau F.: Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. C.M.A.J. 2001; 165(5): 575-83.
15. Inouye S.K., Bogardus S.T., Charpentier P.A., Leo-Summers L., Acampora D., Holford T.R., Cooney M.L., Jr.: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalised older patients. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 669-76.

LE SINDROMI PARKINSONIANE

Marini C., Russo T.

Il Morbo di Parkinson è una delle più comuni cause di disabilità, essendo la sua prevalenza compresa tra 74 e 254 casi per 100.000 abitanti nella popolazione generale e di circa l'1% al di sopra dei 55 anni. L'incidenza varia tra 4.5 e 21 casi per 100.000 per anno, è leggermente più elevata nel sesso maschile (rapporto maschi/femmine di 1.3) ed aumenta con l'età, almeno fino alla nona decade di vita. Diversi studi hanno indagato fattori di rischio occupazionali nella eziologia del morbo di Parkinson, ed in particolare il lavoro in agricoltura collegato all'uso di erbicidi, ma i risultati sono stati discordanti. Il fumo di sigaretta, al contrario sembra essere un fattore protettivo, tramite meccanismi non ancora chiariti.

I sintomi cardine del morbo di Parkinson sono costituiti da tremore di riposo, rigidità a tubo di piombo, acinesia e bradicinesia, compromissione dei riflessi posturali. L'esordio però è spesso subdolo, con sintomi limitati ad un emilato, spesso costituiti da faticabilità, disturbi della personalità e depressione dell'umore. Sintomo precoce, di cui però il paziente non è consapevole, è un deficit olfattivo. In fase conclamata si associano altre tipiche manifestazioni, quali la facies figée, la parola abburattata, l'andatura a piccoli passi con ipercinesia paradossa, la micrografia la limitazione dello sguardo verso l'alto, disturbi autonomici. Vanno infine menzionati i disturbi psichici, costituiti da ansia e depressione dell'umore e da demenza.

Nella patogenesi del morbo di Parkinson è fondamentale la carenza di dopamina a livello striatale, associata ad una ridotta attività della tirosina-idrossilasi ed a degenerazione dei neuroni della via nigro-striatale. Concomita una riduzione dei livelli di noradrenalina nel locus coeruleus e di serotonina nei nuclei del rafe mediano. Un contributo importante alla conoscenza della patogenesi è stato fornito dalla scoperta accidentale dell'effetto

tossico esercitato sulle cellule della sostanza nera da parte dell'MPTP, anche se l'ipotesi tossica non ha ricevuto successivamente il sostegno di studi epidemiologici.

La diagnosi di morbo di Parkinson si basa esclusivamente su criteri clinici ed è basata sul riscontro di bradicinesia e di almeno uno dei seguenti sintomi: rigidità plastica, tremore di riposo, instabilità posturale. Criteri più recenti permettono però di effettuare una diagnosi di certezza solo in presenza di un riscontro autoptico.

Le recenti Linee guida per il trattamento del morbo di Parkinson prevedono che nella fase compensata di malattia, in casi ad esordio precoce (<50 anni) deve essere preferita la monoterapia con dopaminoagonisti, in quanto la L-DOPA è più efficace ma determina in molti casi una sindrome tardiva con fluttuazioni motorie e discinesie dipendente dalla dose somministrata oltre che da durata e gravità della malattia. In caso di tremore sono consigliati gli anticolinergici e l'amantadina. Al contrario, nei casi con esordio oltre i 70 anni, decadimento cognitivo, episodi psicotici o ipotensione ortostatica, contemporanea assunzione di farmaci sedativi è preferibile l'uso di L-DOPA in monoterapia.

Le opzioni terapeutiche in caso di deterioramento di fine dose sono: aumento del dosaggio del dopaminoagonista, incremento del dosaggio o frazionamento delle dosi di L-DOPA, associazione di un inibitore delle COMT, formulazioni L-DOPA a rilascio controllato, inibitori delle MAO-B. Le formulazioni a rilascio controllato possono essere utili per migliorare l'acinesia notturna anche se possono indurre allucinazioni notturne.

In fase avanzata la malattia presenta una risposta instabile alla terapia, per cui accanto alla terapia medica deve essere considerato l'impiego di presidi non farmacologici, quali deambulatori, dieta, fisioterapia. Il trattamento della depressione comprende psicoterapia, SSRI o antidepressivi triciclici. L'ipotensione ortostatica deve essere trattata con domperi-

done, collant elastici, aumento dell'apporto idro-salino ed uso di noradrenergici.

Il morbo di Parkinson rappresenta circa l'80% di tutti i parkinsonismi. Altre forme sono costituite dai parkinsonismi degenerativi e dai parkinsonismi sintomatici o secondari.

La Paralisi sopranucleare progressiva è il prototipo dei parkinsonismi degenerativi. È caratterizzata da rapida evoluzione, risposta debole o transitoria alla L-DOPA, associazione a paralisi sopranucleare dello sguardo e/o deficit piramido-cognitivi. In particolare i pazienti presentano precoce instabilità posturale e frequenti cadute, deambulazione a base allargata, bradicinesia simmetrica e rigidità assiale, paralisi pseudobulbare (precoce disartria e disfagia), aprassia dell'apertura degli occhi.

Altra forma di parkinsonismo degenerativo è la Degenerazione corticobasale che si manifesta con aspetti neurocomportamentali (aprassia ideomotora, sindrome dell'arto alieno, afasia disturbi visivi, comportamento di tipo frontale), disordini del movimento (acinesia e rigidità asimmetrici non sensibili alla L-DO-

PA, distonia degli arti, mioclono focale stimolo-sensitivo, tremore d'azione) deficit sensitivo corticale, paralisi sopranucleare dello sguardo, segni piramidali, e paralisi pseudobulbare.

L'Atrofia multisistemica è caratterizzata da parkinsonismo scarsamente responsivo alla L-DOPA, prevalentemente bradicinetico e con scarso tremore. Coesistono sintomi cerebellari, soprattutto atassia della marcia, e disturbi autonomici costituiti da sincopi frequenti e disturbi sfinterici, urinari e fecali. La demenza con corpi di Lewy si associa ad un quadro di parkinsonismo e a tipiche inclusioni neuronali a livello corticale. Si associano frequentemente allucinazioni visive ed a volte depressione dell'umore.

Tra le forme secondarie va ricordato il parkinsonismo dovuto a farmaci, soprattutto neurolettici, il parkinsonismo post-encefalitico, il parkinsonismo aterosclerotico, il parkinsonismo post-traumatico, il parkinsonismo tossico e quello da malattie metaboliche ereditarie.

BIBLIOGRAFIA

1. Olanow C.W., Watts R.L., Koller W.C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56 (Suppl 5): S1-S88.
2. McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 113-1124.
3. Rinne U.K., Bracco F., Chouza C. et al. Early treatment of Parkinson's disease with carbecoline delays the onset of motor complications. Result of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study. *Drugs* 1998; 55 (Suppl 1): 23-30.
4. Reichmann H., Sommer U., Fuchs G. et al.: Workshop IV: drug treatment guidelines for the long-term management of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl 4): 40-41.

LA TERAPIA DEL DOLORE NEOPLASTICO: UNA SFIDA DI TUTTI I TEMPI

Greco G.

“Tra le cure da somministrare all’ammalato terminale vanno annoverate quelle analgesiche. Queste, favorendo un decorso meno drammatico, concorrono all’umanizzazione e all’accettazione del morire”.

(Carta degli Operatori Sanitari – Pontificio Consiglio Pastorale per gli operatori sanitari. Città del Vaticano, 1995)

In un’epoca in cui, come ha notato G. Gorer, *la morte è diventata un tabù*, l’essenza delle cure palliative, e tra esse della terapia del dolore che ne rappresenta uno dei primi obiettivi, è il riconoscimento della dignità e del valore della vita, nonché della sua qualità.

“Un giorno incontrai una persona che stava morendo di cancro e la vidi lottare contro questa sofferenza terribile e le dissi: - Sai, questo non è che il bacio di Gesù, il segno che sei giunta così vicino a Lui sulla croce, che Egli ti può baciare-. Ella congiunse le mani e mi disse: - Suor Teresa, la prego, dica a Gesù di smettere di baciarmi.”.

Questo aneddoto, scritto da Madre Teresa di Calcutta, può aiutare a capire come nei malati di cancro la dimensione del dolore rappresenti l’espressione di un disagio vitale che deve essere più attentamente valutata dagli operatori sanitari, anche perché la capacità di dare sollievo dal dolore è un dovere per il medico e un diritto per il malato.

Nel paziente anziano, la terapia del dolore assume caratteristiche peculiari, riguardo alla valutazione e al controllo, in relazione al ridotto performance status legato all’età, alle patologie associate, in primo luogo quelle cronico-degenerative, all’assunzione contemporanea di più farmaci, alle frequenti carenze nutrizionali.

I fenomeni primari dell’invecchiamento, a livello cellulare, si manifestano con alterazioni delle attività enzimatiche e dei meccanismi recettoriali. Con l’invecchiamento, la massa corporea magra diminuisce ed aumenta quella adiposa con modificazioni della distribu-

zione dei farmaci in funzione della loro idro e liposolubilità. Infine, nell’anziano vi è una riduzione variabile della clearance renale, causata dalla diminuzione del flusso sanguigno renale e dei processi di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare, che riducono l’eliminazione renale dei farmaci.

I dati della letteratura evidenziano che molti pazienti con cancro in età avanzata non ricevono alcuna terapia analgesica e, in particolare, morfina e altri oppioidi forti vengono prescritti in percentuale significativamente inferiore.

Anche nell’anziano, va riconosciuta al dolore dignità, non di semplice sintomo di una patologia primitiva, ma di malattia a se stante che, in quanto tale, deve essere affrontata il più precocemente possibile, al fine di evitare che il suo perdurare sconvolga la vita del soggetto.

In tal senso, vanno alcuni provvedimenti legislativi italiani come il decreto “Verso un Ospedale senza dolore” del 29/06/01, che mira a diffondere la cultura della terapia del dolore in tutti i settori dell’assistenza medica, e la legge n.12 del 8/12/2000 che ha modificato la prescrizione di oppioidi, semplificando le procedure e rimuovendo gli ostacoli burocratici che prime ne limitavano l’impiego a scopo terapeutico. Nel 2000 l’Italia era all’ultimo posto, in Europa, nella prescrizione di analgesici narcotici per la terapia del dolore (Fig. 1). La nuova legge prevede che la ricetta possa essere scritta a ricalco (e non più a mano) in duplice copia, dal medico di famiglia o da quello ospedaliero, e che la prescrizione possa comprendere fino a due preparazioni o dosaggi della terapia necessaria per 30 giorni (contro gli 8 della precedente legge). Inoltre, essa consente ai medici di praticare la terapia del dolore al domicilio del paziente, evitando le sanzioni previste per la violazione delle normative sul trasporto delle sostanze stupefacenti. Con una dichiarazione del medico, e previa identificazione da parte del medico o del farmacista, anche gli infermieri o un familiare possono ritirare e consegnare a domicilio le sostanze.

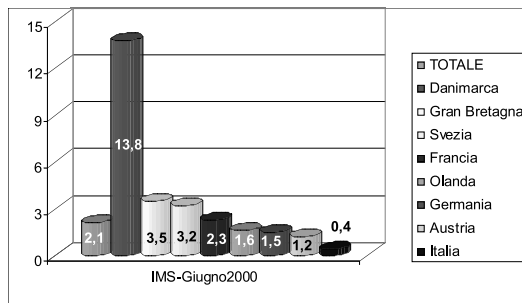


Fig. 1 – Terapia del dolore: uso di analgesici narcotici in Europa Unità/abitante.

I benefici sono estesi a tutti i pazienti affetti da dolore severo con patologia neoplastica o degenerativa.

APPROCCIO AL DOLORE

La terapia farmacologica non è l'unica strategia da utilizzare per ottenere il controllo del dolore. Essa da sola può non essere sufficiente e va associata ad altre terapie concomitanti, quali quelle fisiche (elettrostimolazione, agopuntura, fisioterapia ecc.) e, soprattutto, ad un adeguato rapporto medico-paziente o infermiere-paziente, basato su un'adeguata preparazione psicologica, che consenta al personale sanitario di riuscire ad entrare nel vissuto del soggetto sofferente e, nello stesso tempo, di non essere coinvolti dall'ansia e dall'angoscia che, inevitabilmente, i pazienti con dolore trasmettono.

Come ha scritto S.Natoli nel 1986: *“Il dolore è solo di chi soffre, ma di fronte ad una qualsiasi sofferenza irrompe, tremenda, la possibilità di soffrire: da qui la tresca, il sentirsi in un certo senso tutti coinvolti, il colloquio senza parole tra i segnati dal dolore e i candidati possibili.”*

In base alle indicazioni dell'American Society of Anesthesiologist del 1996, per gestire al meglio il dolore, il medico deve conoscere l'esatta diagnosi e la situazione clinica del paziente, comprese le altre patologie associate.

La valutazione del dolore deve tener conto della possibile compromissione delle funzioni cognitive che spesso si accompagna al processo dell'invecchiamento.

Le persone anziane riportano meno frequentemente e con minore intensità il dolore, probabilmente perché con l'età subentra una maggiore accettazione del dolore.

I metodi più comunemente utilizzati per la misurazione dell'intensità del dolore sono le

scale di intensità, di sollievo e questionari multidimensionali.

Le scale di intensità sono scale analogiche visive (VAS), numeriche (NRS) e verbali (VRS). Le VAS sono linee rette lunghe 10 cm con le estremità ancorate ad una definizione, ad esempio “nessun dolore” e “massimo dolore possibile”.

Nelle NRS da 0 a 10, si considera la soglia di 5 il limite tra un dolore lieve ed un dolore moderato che inizia a interferire con le attività quotidiane del paziente.

Le VRS utilizzano aggettivi per descrivere l'intensità del dolore.

I questionari multidimensionali sono strumenti più complessi, dei quali il McGill Pain Questionnaire è stato formulato da Melzack nel 1975 ed è basato sull'uso di 78 descrittori del dolore che comprendono 3 dimensioni (sensoriale, affettiva e valutativa) e 20 sottoclassi.

Mentre l'anziano senza profonda compromissione cognitiva è in grado di utilizzare correttamente le VAS, le NRS e le VRS, esse sono inutili nei pazienti con demenza. In questi pazienti è importante l'osservazione comportamentale e l'uso di scale verbali più semplici, tipo quella di Likert nella quale è previsto l'utilizzo di termini molto semplici come “no, un po', molto, moltissimo”.

FISIONOMIA DEL DOLORE

Il dolore è stato definito dalla IASP (International Association of Study on Pain) “un'esperienza sensoriale o emotiva spiacevole associata ad un danno tissutale potenziale o in atto”.

Nella metà degli anni ottanta è stato proposto di definire il dolore come “l'avvenuta presa di coscienza di un messaggio nocicettivo”. La classificazione del dolore in acuto e cronico non è di univoca interpretazione, anche perché il termine “acuto” non rappresenta necessariamente il contrario di “cronico”.

Il dolore neoplastico, ad esempio, è considerato cronico per definizione, mentre può trattarsi di un dolore insorto da poco tempo ovvero regredibile o, ancora, essere legato ad una nuova situazione algogena acuta che si sovrappone al precedente dolore.

Classicamente, si effettua anche la distinzione tra dolore cronico benigno (non oncologico) e maligno (oncologico) indipendentemente dalla prognosi e dall'impatto sulla qualità di vita.

Da un punto di vista fisiopatologico, è utile distinguere il dolore in:

1. nocicettivo somatico, dovuto alla stimolazione di terminazioni nervose libere;
2. nocicettivo viscerale, quando origina da un danno a carico di organi innervati dal sistema nervoso simpatico;
3. neuropatico, prodotto dal danno a livello del sistema nervoso periferico e centrale.

Nel 1986, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato le prime linee guida di trattamento del dolore oncologico, riadattata nel 1996.

Esse prevedono l'uso sequenziale di tre classi di farmaci:

- 1) FANS;
- 2) Oppioidi Minori;
- 3) Oppioidi Maggiori (Fig. 2).

Questi farmaci possono essere associati a farmaci adiuvanti. La via di somministrazione di prima scelta è quella orale.

Affinché una terapia antalgica sia efficace, essa: a) deve prevenire l'insorgenza del dolore; b) deve essere di facile somministrazione; c) deve essere personalizzata.

Solo quando l'approccio farmacologico risulta inefficace è indicato il ricorso a blocchi nervosi e tecniche neuroinvasive.

FANS

I FANS esplicano la propria azione principalmente attraverso l'inibizione competitiva, periferica e centrale, dell'enzima ciclo-ossigenasi (COX), che catalizza la conversione dell'acido arachidonico in un endoperossido instabile (PGG₂), substrato per la formazione di prostaglandine, trombossani e prostaciline.

La ciclo-ossigenasi esiste in due isoforme, COX-1 e COX-2, inibite in maniera non selettiva dai FANS tradizionali. Dall'inibizione della COX-1 sembrano derivare gli effetti tos-

sici, mentre l'inibizione della COX-2 sarebbe alla base dell'azione antinfiammatoria, antipiretica ed analgesica.

Con l'obiettivo di evitare gli effetti collaterali, sono stati introdotti in commercio degli inibitori selettivi della COX-2.

I FANS sono efficaci nel trattamento di dolori da cancro dovuti alla stimolazione delle terminazioni nervose libere delle fasce muscolari, dei tendini, delle membrane sierose e del peritoneo; da distensione meccanica del sottocute, della pleura e del peritoneo. È ormai ampiamente accettato che essi abbiano anche un'azione centrale non prostaglandino-mediata.

I loro effetti collaterali sono subdoli e non controllabili, primi tra tutti i sanguinamenti gastrointestinali. La tossicità renale è minima nei soggetti normali mentre effetti lesivi possono manifestarsi in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica con ascite, nefropatia cronica o ipovolemia. I FANS possono anche provocare ritenzione idrica, edemi ed esacerbazione di una ipertensione. Inoltre, inibendo l'attivazione piastrinica, essi portano ad un aumento del tempo di sanguinamento.

Nell'anziano, sono senz'altro da preferire FANS a breve emivita (ac. acetilsalicilico a basse dosi, ketoprofene, ibuprofene) con posologie iniziali ridotte, tali da provocare minor effetto gastrolesivo e capacità di indurre piastrinopenia.

Si deve tener presente che nell'anziano l'uso di anti-H₂, a scopo gastroprotettivo, è gravato da una maggiore incidenza di effetti collaterali (disorientamento, bradicardia).

OPPIOIDI MINORI

Gli oppioidi minori sono principalmente:

- *Codeina*, alcaloide dell'oppio con una potenza di circa 1/10 rispetto alla morfina ed un

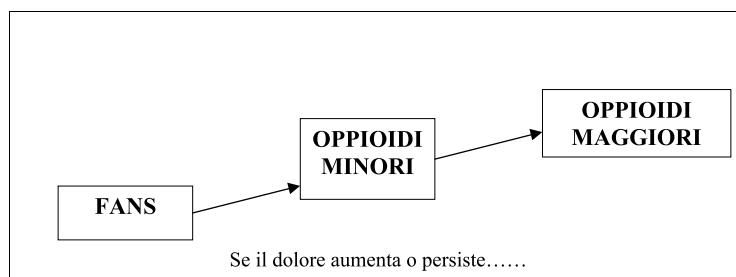


Fig. 2 – Terapia del dolore: uso di analgesici narcotici in Europa Unita/abitante.

effetto tetto alla dose di circa 360mg. È disponibile in associazione con il paracetamolo (30 mg di codeina e 500 di paracetamolo). La dose giornaliera di 6g di paracetamolo è considerata tossica e, pertanto, il dosaggio massimo consigliato è di 1 cp ogni 6 ore.

- **Tramadol**, farmaco sintetico che si è dimostrato efficace nel dolore neuropatico. Ha un'azione combinata in quanto agisce sui recettori degli oppioidi ed inibisce il re-uptake della serotonina. La dose massima giornaliera è di 400mg al giorno. L'85% di una dose orale è metabolizzata nel fegato dando origine ad un metabolita attivo, 2-4 volte più potente del precursore. L'emivita di eliminazione è di circa 5-6 ore e raddoppia in pazienti con alterazioni epatiche o renali. Pertanto, nel paziente anziano l'intervallo tra le dosi deve essere aumentato e va garantita un'adeguata idratazione.

OPPIOIDI MAGGIORI

È documentato un aumento della sensibilità ad essi in età avanzata, legato alla rallentata eliminazione nell'anziano.

- **Morfina Orale**: esiste in diversi tipi di formulazioni, da quella a breve o immediato rilascio, che devono essere somministrate ogni quattro ore, a quella a lento rilascio. Poiché la clearance della morfina diminuisce oltre i 50 anni, nell'anziano sono preferibili le formulazioni a più breve emivita.
- L'associazione di morfina orale e ranitidina in pazienti con una anche lieve insufficienza renale provoca un aumento dell'azione della morfina orale e sono stati riportati casi di tossicità soprattutto a carico del sistema nervoso centrale, che si manifestano con sedazione, confusione e delirio e regrediscono con la sospensione della ranitidina.
- **Metadone**, oppioide sintetico, ha, rispetto alla morfina, il vantaggio di non avere metaboliti attivi e appare particolarmente indicato nel trattamento del dolore oncologico nel paziente in età avanzata.
- **Fentanyl**, 75 volte più potente della morfina, è disponibile in formulazioni transdermiche a rilascio controllato per 72 ore. È indicato nei pazienti che non possono assumere oppioidi per via orale e che utilizzano una dose di oppioide stabile. Sintomi da astinenza (dolore addominale, diarrea, nausea, sudorazione e agitazione), nono-

stante un adeguato controllo della sintomatologia algica, si sono registrati in pazienti nelle prime 24-48 ore dopo la sostituzione di morfina orale o sottocutanea con fentanyl transdermico, e sono regrediti con la somministrazione di morfina. Essi sono attribuiti all'azione dei due oppioidi su sottoclassi diverse di recettori. Da tener presente è anche la possibilità di depressione respiratoria in pazienti trattati con 5-fluorouracile e fentanyl transdermico.

Il passaggio sequenziale da oppiacei deboli ad oppiacei forti è oggetto di discussioni perché, sotto il profilo farmacologico, a dosi equianalgesciche non esistono differenze tra i due gruppi.

Gli effetti collaterali, come già sottolineato amplificati nell'anziano, comprendono l'ipotonìa della muscolatura liscia, con frequente comparsa di stipsi, fino a casi estremi di occlusione intestinale.

Temibili sono gli effetti depressivi sul S.N.C. con riduzione della frequenza respiratoria, della ventilazione alveolare e della risposta all'ipercapnia o all'ipossia.

Il fenomeno della tolleranza, per il quale per mantenere la stessa azione analgesica è necessario un aumento progressivo della dose, è meno importante nel paziente anziano.

FARMACI ADIUVANTI

In tutti i gradini della scala OMS, è previsto l'uso di adiuvanti, gruppo eterogeneo di composti, comprendenti principalmente le benzodiazepine, gli antidepressivi triciclici, gli anticonvulsivanti e i corticosteroidi.

- Tra gli **antidepressivi**, l'aminotriptilina è poco maneggevole nel soggetto anziano suscettibile ad effetti collaterali anticolinergici. Rispetto al giovane, a parità di dosaggio, i livelli circolanti risultano più elevati a causa della ridotta clearance metabolica epatica, di un maggiore legame proteico (i triciclici si legano alle alfa -1 glicoproteine acide, la cui concentrazione è spesso aumentata nel paziente oncologico e nell'anziano) e del maggiore volume di distribuzione. Pertanto, è consigliato l'uso di dosi iniziali inferiori e di incrementi di dosaggio più contenuti.
- Tra gli **anticonvulsivanti**, la carbamazepina può essere di difficile gestione nell'anziano che non raramente è affetto da compromissione della funzione midollare ossea,

per la sua tendenza a ridurre i globuli bianchi. Inoltre, interferisce con il dosaggio di farmaci come la digossina, la teofillina e gli anticoagulanti orali.

- Di più recente utilizzo nel dolore neuropatico è la **gabapentina** che, a livelli di analgesia sovrapponibili, mostra effetti collaterali minori.
- I **corticosteroidi**, infine, restano un'opzione terapeutica fondamentale anche nell'anziano. Bisogna ricordare che quelli potenti, come il desametasone, specie per uso prolungato, possono favorire complicanze neurologiche, gastrointestinali e metaboliche.
- Un cenno a parte va fatto ai **bifosfonati**, utilizzati nel trattamento dei dolori ossei metastatici. Essi hanno mostrato una relativa sicurezza anche in pazienti con funzionalità compromessa. Gli unici effetti collaterali dimostrati sono stati una diminuzione della calcemia in pazienti con malattia metastatica diffusa ed una febbre transitoria. Studi recenti hanno mostrato una buona efficacia del pamidronato se utilizzato secondo il seguente schema: 3 infusioni in 15 giorni, 3

settimana di pausa, 3 infusioni in ulteriori 15 giorni e, in seguito, una infusione ogni 3 settimane per un totale di 30 infusioni. I bifosfonati hanno un buon effetto analgesico, che si traduce in una diminuzione del consumo di farmaci antidolorifici, influenzando positivamente la qualità di vita.

CONCLUSIONI

La terapia antalgica nell'anziano deve ispirarsi alle cinque regole di Portenoy:

1. Utilizzare farmaci con emivita breve.
2. Prescrivere un farmaco per volta, per evitare l'insorgenza di effetti tossici cumulativi.
3. Iniziare con dosi basse di farmaco, pari a metà o due terzi della dose che si somministrerebbe nel paziente più giovane.
4. Essere consapevoli delle possibilità di effetti sedativi.
5. Perseverare nei tentativi farmacologici per un adeguato periodo di tempo, soprattutto se, come è consigliabile, si inizia con basse dosi e si aumenta gradualmente la posologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Racagni G., Nobili C., Tiengo M.: Farmaci nella terapia del dolore. EDI-ERMES 1985.
2. Pontificio Consiglio della Pastorale per gli Operatori Sanitari. Carta per gli Operatori Sanitari- Città del Vaticano 1995.
3. Tiengo M.-Benedetti C.: Fisiopatologia e terapia del dolore. Masson 1996.
4. Comitato Etico della Fondazione Floriani: Carta dei Diritti dei Morenti. 1997.
5. Tiengo M. Il dolore: una sfida nelle neuroscienze e nella clinica. Springer; 1999.
6. Mercadante S., Ripamonti C.: Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore. Masson 2000.
7. Rigoli M.,Tiengo M.: Il dolore. Quale e quanto? Dossier Algologia RMP. Dicembre 2001.

ASPETTI E PROBLEMATICHE NELLA SOMMINISTRAZIONE DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI

Cecchi A.

L'adeguatezza delle modalità e delle forme di somministrazione dei farmaci costituisce una problematica centrale dell'assistenza infermieristica nella gestione del paziente oncologico e richiede necessariamente competenze tecniche specifiche.

La conoscenza dei farmaci, dei dosaggi, della via e velocità di somministrazione, degli effetti collaterali, delle misure preventive per ridurre al minimo la tossicità, le modalità di trattamento delle possibili reazioni avverse, sono essenziali per la corretta informazione del paziente, l'accuratezza nella somministrazione e la prevenzione di complicanze importanti oltreché per l'adozione di misure di profilassi dei rischi per il personale infermieristico.

La preparazione culturale, l'addestramento al riguardo, ivi compresa la valutazione delle conoscenze e delle capacità tecniche acquisite, devono far parte della formazione di base dell'infermiere circa la manipolazione e le modalità di somministrazione della chemioterapia antiblastica.

A tale scopo, le istituzioni dovrebbero elaborare delle linee guida per la pratica infermieristica oncologica prevedendo sin dai corsi di base dell'iter professionale, una preliminare specifica informazione sulla materia.

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

La chemioterapia può essere somministrata secondo varie modalità: per via orale, sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, intraperitoneale, intra-arteriosa ed intraventricolare.

I pazienti che ricevono la chemioterapia per via orale necessitano di istruzioni accurate sul dosaggio e sul regime di somministrazione oltre ad una verifica sistematica degli effetti collaterali e dell'aderenza allo schema di trattamento.

Analoghe conoscenze si considerano indispensabili anche nel ricorso alla via endovenosa che rappresenta la modalità di somministrazione più comune della chemioterapia. Peraltro anche per le vie di somministrazione meno frequenti, quali la via sottocutanea, intramuscolare, si impongono le stesse attenzioni e lo stesso impegno nell'informazione al paziente e nella verifica della corretta effettuazione del trattamento.

ACCESSI VENOSI

Rappresentano le vie di somministrazione di più frequente riscontro associando ad una semplicità di attuazione la garanzia di una adeguata introduzione dei principi terapeutici.

- a) Accesso venoso periferico: realizzato con ago o agocannula rappresenta la più semplice modalità di accesso venoso, da utilizzarsi preferibilmente per i trattamenti chemioterapici a breve termine o intermittente.
- b) Accessi venosi centrali: nel paziente oncologico costituiscono indicazioni all'uso di cateteri venosi centrali in regimi chemioterapici intensivi, le infusioni continue e un accesso venoso periferico difficoltoso, le terapie a lungo termine, i trattamenti di durata indefinita, i pazienti ospedalizzati che richiedano terapie di supporto intensive o di lunga durata.
- c) Cateteri venosi a breve termine: la durata limitata della terapia, sia essa chemioterapia o di supporto costituisce l'indicazione più comune all'impiego di cateteri a breve termine. Essi sono radio-opachi di piccolo calibro, da inserire per via percutanea con posizionamento di un punto di sutura. La scelta di un catetere può dipendere dai desideri del paziente, dalle necessità di assistenza al catetere, da fattori legati all'istituzioni, come dalle preferenze dei medici, dei pazienti e dalle consuetudini nella somministrazione della chemioterapia.

FORME E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

1. Somministrazione endovenosa

Primo requisito di una somministrazione affidabile dei farmaci è la conoscenza delle loro indicazioni, delle dosi di somministrazioni e degli effetti collaterali. È essenziale quindi una valutazione prima del trattamento ed il consenso informato del paziente.

Prima della somministrazione vera e propria, l'infermiere dovrebbe verificare che il medico abbia fornito per scritto una prescrizione completa, siano stati controllati tutti i dati di laboratorio del paziente e le necessarie misure di supporto (come l'idratazione e la terapia antiemetica) sia previste ed incluse nel programma di somministrazione.

2. Somministrazione venosa continua

La somministrazione di farmaci chemioterapici per via endovenosa continua è divenuta realizzabile negli ultimi anni grazie alla disponibilità di pompe per infusione e di cateteri per accesso venoso a lungo termine.

Il principio cardine di tale modalità somministrativa si fonda sulla constatazione che l'azione terapeutica della chemioterapia endovenosa continua (CEC) si esplica contro le cellule neoplastiche solo quando queste ultime si trovino in fase di ciclo replicativo.

Esistendo una notevole eterogeneità nella durata del ciclo cellulare tra i vari tumori umani, la CEC può superare questo problema pratico e quindi risultare più efficace di una somministrazione in bolo.

3. Cronoterapia

Una somministrazione alternativa a quella tradizionale viene rappresentata dalla "cronoterapia" attuata mediante somministrazione di farmaci chemioterapici secondo ritmi di tempo precisi.

Lo studio del processo infusivo dei chemioterapici, attuato nell'arco delle 24 ore secondo tempi stabiliti, ha evidenziato l'influenza diretta che può assumere l'ora di somministrazione sull'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione del farmaco, sulla minore tossicità e migliore efficacia terapeutica.

La crono-chemioterapia quindi che si fonda sulla individuazione di ore e tempi specifici per la somministrazione, diffusa soprattutto in Francia, Gran Bretagna e Stati Uniti, si impiega per ora nel trattamento di masse tumo-

rali di organi e apparati sui quali è più facile intervenire con biopsie mirate, utili al monitoraggio degli effetti dei farmaci impiegati. Particolarmente rispondenti a tale metodica sono risultati il carcinoma del colon retto, della mammella e del pancreas.

Un ulteriore importante vantaggio della crono-chemioterapia è rappresentato anche per la possibilità di essere somministrata al di fuori della struttura sanitaria migliorando in tal modo anche la vita del paziente stesso.

Dal punto di vista tecnico, i farmaci antitumorali vengono preparati ed inseriti nel sistema infusionale portatile chiamato "pompa" che a sua volta viene collegata ad un catetere d'infusione. Il picco di maggiore efficacia e di minore tossicità del farmaco coincide sempre e corrisponde ad un migliore effetto farmacologico e terapeutico che si realizza allorché la sostanza attiva raggiunge le cellule tumorali in fase di proliferazione, (situazione intracellulare che nei tessuti neoplastici del colon, della mammella e del pancreas avviene durante le ore pomeridiane.

4. Somministrazione endoperitoneale

I tumori maligni confinati al cavo peritoneale, come il carcinoma ovarico, possono non rispondere alla terapia sistematica per l'incapacità dei chemioterapici di attraversare la barriera peritoneale.

La somministrazione del farmaco direttamente in cavo peritoneale determina concentrazioni locali più elevate e una maggiore esposizione del tumore all'effetto antiblastico.

Per l'effettuazione della chemioterapia intraperitoneale viene posizionato un catetere attraverso la parete addominale anteriore, all'interno del cavo peritoneale, che garantisce un accesso per la somministrazione della terapia in peritoneo, consente un esame citologico e permette l'evacuazione dell'eventuale ascite.

La somministrazione della chemioterapia intraperitoneale segue i principi fondamentali della dialisi peritoneale.

I farmaci sono preparati in 1-2 lt di soluzione, rimangono 1-4 ore nel cavo peritoneale e al paziente si richiede di cambiare posizione periodicamente per garantire una distribuzione ottimale nella cavità addominale di quanto introdotto.

5. Altre vie di somministrazione

Vie di somministrazione meno frequenti comprendono quella infusionale intra-arte-

riosa quella intra-cavitaria (vescica cavo pleurico) e quella perfusionale intra-arteriosa, a carico degli arti.

Le implicazioni per l'assistenza infermieristica dipendono dalla sede anatomica di somministrazione della chemioterapia, dagli agenti specifici utilizzati e dagli effetti collaterali prevedibili in rapporto ai farmaci, alle dosi ed alle procedure seguite.

ASPETTI OPERATIVI

Il trattamento con farmaci chemioterapici è un processo collaborativo interdisciplinare.

Il medico, l'infermiera il farmacista e/o il tecnico farmacista sono i principali professionisti responsabili per una somministrazione sicura dei farmaci.

Per evitare qualsiasi errore di somministrazione nella chemioterapia, si raccomanda fortemente che le istituzioni abbiano un sistema di controllo, che descriva i passaggi nel processo di prescrizione dei farmaci e di verifica della prescrizione stessa, che definisca le specifiche responsabilità nell'ambito delle procedure attuative.

Prescritto l'ordine e calcolata la dose si raccomanda che vi sia un sistema di controllo "a due persone".

Le comuni raccomandazione prevedono che due infermieri confermino l'ordine impartito valutando la correttezza delle dosi del farmaco, dei tempi e dello schema di somministrazione indicate; che una delle due persone verifichi la superficie corporea e il calcolo della dose e che si identifichi il paziente prima della somministrazione della terapia (non escludendo peraltro l'errore di persona stante il possibile rischio di omonimia).

I farmaci devono essere somministrati secondo la prescrizione del medico, il protocollo clinico e le norme generali per la durata del-

l'esposizione del personale. Si deve costantemente controllare il sito di iniezione per l'eventuale comparsa di segni di infiltrazione dei tessuti. Nel caso di vene centrali con serbatoio impiantabile (Port-A-Cath) occorre verificare l'area del serbatoio per eventuali segni di stravaso.

Occorre controllare la pervietà della vena mediante l'uso di soluzione fisiologica o acqua dopo la somministrazione e tra un farmaco e l'altro nel caso di un regime polichemioterapico. Occorre controllare il paziente per la comparsa di eventuali reazioni. La somministrazione deve essere interrotta immediatamente alla comparsa di qualsiasi segno di stravaso.

Se non vi è resistenza all'infusione o imbibizione dei tessuti, si verifica la pervietà della vena con soluzione fisiologica. Qualora i sintomi regrediscano si può riprendere la somministrazione lentamente controllando attentamente la sede dell'iniezione.

La somministrazione va interrotta immediatamente anche nel caso di comparsa di qualsiasi reazione generalizzata; in tale evenienza deve essere avvertito il medico predisponendosi per un trattamento immediato sulla base della tossicità del farmaco utilizzato.

A conclusione del processo operativo e quindi dell'avvenuta somministrazione, è essenziale registrare l'indicazione del sito di iniezione (sede anatomica e tipo di dispositivo impiegato), i farmaci somministrati, le dosi, la soluzione utilizzata per il lavaggio della vena e ogni effetto collaterale insorto; eventuali reazioni allergiche e/o tossiche e locali o sistemiche nonché la descrizione morfologica del sito d'iniezione durante e dopo l'infusione.

Infine garantire un corretto smaltimento dei residui farmacologici e dei mezzi tecnici utilizzati allo scopo di non esporre il personale operativo e l'ambiente a pericolose contaminazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Baranowski L. Central venous access devices J. Intrav. Nurs. 1993; 16.
2. Bonadonna G., Nascita e progressi dell'oncologia Cortina 2001.
3. BRIVIO E., MAGRI M., Assistenza infermieristica in oncologia, MASSON 2002.
4. Borrás Jm., Sanchez-Hernandez A. et al.: Compliance, Satisfaction and quality of live of patients with colonrectal cancer receiving home chemotherapy or outpatients treatment : a randomised controlled trial. BMJ. 2001; 322.
5. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Pratique - Oncology Nursing Press, Pittsburg. 1996.
6. Groenwald S.G., Frogge M.H., Goodmann M.: Cancer Nursing Principles and Practice - Jones & Bartlett - 4° Ediz. 1997.
7. Prontuario Terapeutico Universo; 2002 - XXXII ° Edizione.
8. Weiss Sc., Emmanuel Ll. ed altri: Understanding the experience of pain in terminally ill patienyts . Lancet 2001; 357.

ATTUALI NORMATIVE SULLA PREPARAZIONE DI FARMACI ANTIBLASTICI

Santini G.

Con il provvedimento del 05/08/1999, la conferenza stato-regioni ha emanato linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario (G.U. n. 236 del 07/10/1999).

Lo scopo è quello di ridurre il rischio di contaminazione accidentale e sensibilizzare il personale sanitario alla Prevenzione.

Per fare questo è necessario informare tutti gli operatori interessati alla manipolazione dei farmaci antiblastici:

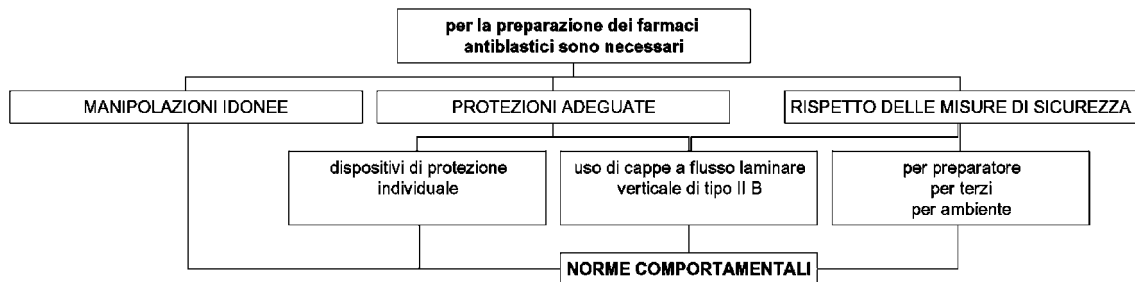
1) sulle caratteristiche tossiche di tali farmaci

2) sulle modalità di esposizione e contaminazione

3) sul tipo di danno per la salute.

Uno studio condotto dall'I.S.S. ha messo in evidenza che il rischio maggiore è riferito agli operatori che preparano i CTA piuttosto che a coloro che li somministrano soltanto.

Solo una idonea informazione e un rispetto di tali norme per la buona preparazione e sicurezza possono ridurre di circa il 40% il rischio di contaminazione accidentale durante la preparazione e manipolazione di chemioterapici antiblastici.



FONTI

– GIOFIL – Banca dati sanitaria farmaceutica.
– D.Lvo 626/1994.
– G.U. 7/10/1999 n. 236; provvedimento del 5/08/1999 “Documento linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario”.

– Ballatori, De Angelis, Patoia, Roila. Appropriately ed efficacia in oncologia. Pensiero Scientifico Editore, Roma.
– Apolone, Ballatori, Marconi e Roila. Misurare la qualità della vita in oncologia. Pensiero Scientifico Editore, Roma.

L'ALIMENTAZIONE ENTERALE

Proietti F.

LA NUTRIZIONE UMANA

Viviamo un periodo meraviglioso della storia del progresso umano. Molte discipline, e tra queste la scienza dell'alimentazione, hanno partecipato a far cambiare radicalmente il volto del mondo, le abitudini dell'uomo, la durata della vita, le garanzie del benessere e di salute. L'alimentazione, regolata empiricamente nell'antichità, ha trovato dapprima un iniziale riconoscimento scientifico con la scoperta dei principi alimentari (protidi, glucidi e lipidi) e delle leggi fondamentali che presiedono ai processi vitali, poi in questo secolo è divenuta una vera scienza per la conoscenza più profonda delle correlazioni esistenti fra la dieta, lo stato di salute e malattia.

La nutrizione clinica, che dovrebbe trovare il suo proprio spazio nella terapia medica, ha avuto una sensazionale riscoperta nelle sue forme parenterale ed enterale, grazie alle conoscenze dei danni causati dal prolungato digiuno, dalle carenze di cui sono affetti i pazienti ospedalizzati e, soprattutto, dalle complicanze cui va incontro chi non venga adeguatamente nutrito in corso delle patologie più diverse.

Paradossalmente la riscoperta di quanto sia importante nutrire è avvenuta attraverso lo sviluppo della nutrizione per via parenterale: inizialmente essa era incompleta in alcuni suoi componenti come lipidi, oligoelementi, vitamine, per la mancanza di forme iniettabili. Questo ha portato alla nascita di una nutrizione enterale complementare, nel tentativo di vicariale con i prodotti disponibili eventuali carenze e situazioni patologiche caratterizzate da un tratto gastroenterico compromesso. La nutrizione enterale si identifica con le forme di alimentazione diretta nel tubo digerente, attraverso la somministrazione a vari livelli di alimenti adatti alle situazioni

patologiche da trattare, mentre vengono escluse le somministrazioni per os di alimenti naturali.

La somministrazione di alimenti naturali mediante cannule è nota dal 1400; nel secolo scorso fu ampiamente utilizzata la via nasofaringea e rettale, quest'ultima ben presto abbandonata perché dimostratasi assolutamente inefficace. Le procedure chirurgiche progredirono presto fino alla realizzazione di digiunostomia in corso di gastroenteroanastomosi e comparvero descrizioni di somministrazioni di alimenti intraoperatorie o immediatamente successive.

La nutrizione enterale comunque assunse, fino a 20 anni or sono, più la connotazione di un conforto ad una anoressia o ad una cachessia conclamata, che una pratica terapeutica scientificamente intesa. Né erano di aiuto alla sua diffusione i mezzi disponibili a realizzarla, costituiti da tubi di gomma mal tollerati e miscele nutrizionali empiriche e spesso inadeguate.

La nutrizione enterale fino a non molto tempo fa consisteva in cibi liquidi o solidi frullati e diluiti, la comparsa dei primi idrolizzati di caseina risale agli anni trenta. Nel 1924 apparve la prima dieta commerciale definita come formula (Nutramigen Mead-Johnson), successivamente seguita dallo sviluppo di alimenti ipoproteici destinati a bambini affetti da patologie metaboliche di tipo ereditario. Nel 1953 ebbero inizio le prime esperienze con diete contenenti proteine intatte, le cosiddette diete polimeriche e negli anni cinquanta vennero effettuate ricerche sperimentali sulla essenzialità di alcuni loro componenti.

Negli anni sessanta la NASA sponsorizzò Winitz per ricerche, in vista di una loro applicazione nello spazio e così nacque il Vivonex, punto di riferimento dei ricercatori di allora sulle nuove possibilità della nutrizione enterale.

Si aprì la strada a mille prodotti, talora assolutamente simili, altre volte molto differenti tra loro, etichettati come elementari, "degli

Dirigente Assistenza Infermieristica
Ospedale "A. Angelucci" Subiaco
ASL Roma/G

astronauti", chimicamente definiti, polimerici, naturali, essenziali eccetera, nomenclatura non codificata e causa spesso di confusione e di indicazioni scorrette.

INDICAZIONI ALLA NUTRIZIONE ENTERALE

Trovano indicazioni alla nutrizione enterale tutti quei soggetti che si trovano con fenomeni di malnutrizione in atto o che siano potenzialmente in condizioni predisponenti. Lo stato di malnutrizione può essere sostenuto da un'assunzione insufficiente o da perdite e consumi eccessivi. È quindi indispensabile trattare il candidato a tale forma di supporto nutrizionale adottando i medesimi criteri applicati al paziente in trattamento parenterale, determinandone con precisione i fabbisogni e stimando accuratamente le perdite.

A parità di calorie somministrate si potrà constatare come una nutrizione enterale ben condotta applicata a una corretta indicazione, possa essere vantaggiosa rispetto alla equivalente parenterale, se non altro per il minore impegno della sua conduzione.

Premessa assoluta per la sua realizzazione è il disporre di un canale gastroenterico sufficientemente funzionante e privo di stenosi.

Sono quindi potenzialmente candidati i pazienti affetti dalle patologie indicate nella tabella 1.

COMPONENTI DI UNA DIETA ENTERALE

Le diete enterali commerciali sono attualmente disponibili in forma di polveri o di prodotti

Tab. 1 - Patologie per le quali è indicata la nutrizione enterale

<p>Anoressia, disfagia e stenosi alte del canale intestinale Stati di incoscienza Nausea persistente Odinofagia persistente Maldigestione Fistole enteriche Processi ipercatabolici Patologie infiammatorie croniche (m. di Crohn, colite ulcerosa, cirrosi, pancreatite cronica) Neoplasie e/o terapie antitumorali Sepsis, stress (ustionato, politraumatizzato) Sindrome intestino corto, fistole e stenosi digestive, AIDS.</p>

liquidi e, benché molto numerose, esse rispondono a delle caratteristiche generali comuni sia per quanto riguarda la composizione, sia per la finalità della somministrazione di tutti gli elementi necessari. La componente glucidica è rappresentata da carboidrati sotto forma di amidi (>400 unità di glucosio), polisaccaridi (>10 unità), e oligosaccaridi, tutti destinati a scissione totale. Una normale alimentazione prevede una quantità di carboidrati pari al 40-60% dell'apporto energetico.

La componente proteica è rappresentata, nelle formulazioni enterali, da amminoacidi liberi (diete elementari), peptidi oppure, in alternativa, da proteine intere: queste ultime si sono rilevate, in pazienti con intestino sano, più efficaci rispetto agli amminoacidi liberi, mentre in talune situazioni di maldigestione emergono i vantaggi della idrolisi parziale delle proteine.

La componente proteica oltre a fornire un apporto energetico, mediamente stimato attorno al 10-25%, rappresenta il substrato essenziale di tutte le ulteriori sintesi proteiche di strutture cellulari, anticorpi, ormoni, enzimi.

SEDI DI ASSORBIMENTO

La maggior parte delle sostanze nutritive è assorbita a livello del duodeno e del digiuno prossimale, ad eccezione della vitamina B12 e dei sali biliari che sono assorbiti a livello dell'ileo terminale. Il principale sito di assorbimento del ferro e del calcio è il duodeno.

L'assorbimento del calcio richiede la presenza di vitamina D. L'acqua e gli elettroliti sono assorbiti lungo tutto il piccolo intestino con una capacità di assorbimento di circa otto litri al giorno.

La metà prossimale del colon è responsabile dell'assorbimento di circa 1-1,5 lt. di contenuto liquido o semisolido che passa attraverso la valvola ileo-cecale. Nei casi d'insufficienza funzionale del piccolo intestino la capacità di assorbimento del colon può aumentare fino a 4-6 litri di acqua al dì. Il colon inoltre gioca un ruolo importante nell'assorbimento degli acidi grassi a catena corta (prodotti dall'azione dei batteri intestinali sui carboidrati non assorbiti).

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

La sede della immissione della miscela nutrizionale è di fondamentale importanza in quanto può interferire notevolmente con i li-

quidi intestinali in transito in quel settore, così come la percentuale di acqua in cui la miscela è diluita.

Le principali vie di somministrazione sono endogastrica-endoduodenale, endodigiunale o endoileale: siano esse raggiunte per via nasale o faringea, oppure con stomia.

Vale, come regola generale che la miscela nutritiva deve essere somministrata nella parte più alta disponibile dell'apparato gastroenterico, allo scopo di utilizzare tutti i sistemi digestivi disponibili.

L'assorbimento intestinale dei componenti dell'alimentazione si realizza nei vari segmenti intestinali secondo una sequenza cranio-caudale stabilita, anche se non assoluta, come è stato dimostrato sperimentalmente invertendo l'ileo terminale al digiuno e viceversa.

Il trasporto enteroepatico degli alimenti presenta un vantaggio, rispetto alla somministrazione endovena, in quanto i meccanismi di assorbimento, metabolizzazione e conversione sono regolati dalle contrazioni plasmatiche (periferiche) e portale di insulina e glucosio. Ne consegue che per il semplice motivo di essere simile a quella naturale, la nutrizione enterale non modifica i normali meccanismi di regolazione dell'assorbimento presenti nell'organismo.

Le principali modalità con cui una sonda nutrizionale può essere introdotta nell'apparato gastrointestinale sono:

1. Intubazione per via nasale;
2. Esofagostomia cervicale;
3. Faringostomia cervicale;
4. Gastrostomia;
5. Digiunostomia.
6. Somministrazione tramite sondino nasogastrico od orogastrico

L'alimentazione enterale tramite sondino n.g. è indicato in pazienti che non possono alimentarsi per via orale o deglutire una quantità sufficiente di cibo senza che vengano aspirati cibo o liquidi nei polmoni. L'alimentazione può essere somministrata continuativamente per periodi di 24 ore oppure ad intervalli prescritti, ad esempio, 4 volte al giorno. La somministrazione delle soluzioni enterali avviene generalmente a temperatura ambiente salvo diversa disposizione. Il flacone deve essere sempre conservato fresco poiché il calore eccessivo determina la coagulazione dei nutrimenti a base di latte e uova, liquidi caldi possono irritare le mucose. Alimenti

troppo freddi, inoltre, determinano una ridotta secrezione di succhi gastrici in seguito alla vasocostrizione che determinano e possono essere causa di crampi. Prodotti per l'alimentazione enterale sono disponibili in latine e bottiglie pronte per la somministrazione. Alcuni contenitori sono disegnati in modo da poter collocare dei cubetti di ghiaccio in una sezione esterna per permettere di mantenere il preparato a temperatura fresca.

SOMMINISTRAZIONE MEDIANTE GASTRO O DIGIUNOSTOMIA

Nel confezionamento di una gastrostomia e di una digiunostomia, il chirurgo procede a posizionare una sonda di plastica o gomma all'interno dello stomaco o del digiuno rispettivamente. L'incisione chirurgica viene poi suturata strettamente attorno alla sonda per prevenire possibili filtrazioni. L'assistenza a queste stomie richiede prima della cicatrizzazione tecniche asettiche. Quando l'incisione è ben cicatrizzata, la sonda può essere rimossa e reinserita ad ogni terapia enterale. Nell'intervallo tra le varie terapie può essere utilizzata una protesi per chiudere la stomia; si tratta di un cilindro lungo 3-5-cm., con sporgenze interne ed esterne e con l'estremità superiore avvitabile.

L'alimentazione enterale attraverso gastrostomia è utilizzata come alternativa alla terapia parenterale ed alla terapia enterale tramite sondino nasogastrico. Queste due vie permettono al paziente una maggiore libertà di movimento e di autoalimentarsi. L'alimentazione gastrica e digiunale presenta caratteristiche differenti. La terapia enterale per via digiunale contiene sostanze nutritive che possono essere assorbite nel piccolo intestino senza preventiva digestione a livello gastrico e duodenale. Tutti i preparati utilizzati generalmente forniscono 1 Kcal/ml di soluzione contenente proteine, grassi, carboidrati, minerali e vitamine in proporzioni specifiche. La soluzione enterale viene riscaldata finché non viene raggiunta una temperatura simile a quella ambientale. La soluzione enterale è generalmente somministrata a temperatura ambientale salvo diversa disposizione.

Le quantità di soluzione da somministrare variano generalmente da 200-800ml.. Va verificata sempre la data di scadenza delle soluzioni in commercio, o la data e l'ora di confe-

zionamento per le preparazioni ospedaliere. Vanno eliminati i preparati scaduti o le confezioni ospedaliere se sono trascorse più di 24 ore dalla preparazione.

CONCLUSIONI

Nell'anziano la richiesta di praticare la nutrizione enterale è frequente non solo per la presenza di una patologia specifica ma anche perché oltre la patologia di base sono spesso presenti fenomeni di carenza vitaminica, di malassorbimento, di disidratazione che im-

pongono ancor più che nel giovane adozione di tale metodica.

È inoltre fondamentale eseguire frequenti controlli della crasi ematica (funzionalità epatica, renale, degli elettroliti, emocromo, dosaggio delle vitamine B12 ed acido folico) proprio per la presenza di frequenti problematiche già presenti indipendentemente dalla eventuale patologia in atto.

In sostanza nell'anziano si ricorre alla nutrizione enterale con una frequenza maggiore rispetto ad un giovane con la medesima patologia.

BIBLIOGRAFIA

Kozier B., Glenora Erb: Testo atlante di assistenza e tecnica. Infermieristiche. 1994.
Paccagnella A., Romagnoli G., Foscolo G., Conte N.: Nutrizione Artificiale aspetti etici. 1996.

Bozzetti F., Guarneri G.: Manuale di nutrizione artificiale. Vol. 1-2. 1992.
Meriggi F.: Manuale di Chirurgia Generale per Scienze Infermieristiche. 2001.

LA NUTRIZIONE PARENTERALE

Pontecorvo M.

L'Organismo per garantire un adeguato accrescimento corporeo e un buon funzionamento di tutti gli organi e apparati necessita di un adeguato stato nutrizionale che si realizza con l'assunzione degli alimenti.

Alcune patologie possono direttamente o indirettamente compromettere il normale processo di alimentazione o di assorbimento determinando uno stato di denutrizione o malnutrizione di entità diversa in relazione al tipo di patologia, al trattamento medico o chirurgico, al grado di evoluzione e di localizzazione della malattia; questo problema può intervenire anche precocemente o comparire più tardivamente nella fase più avanzata della patologia.

Ad esempio i pazienti con una patologia tumorale possono avere problemi legati alla localizzazione della neoplasia (tumore gastrico, dell'esofago, del pancreas ecc.), all'alterazione del gusto, a disfagia, occlusione intestinale, a problemi di malassorbimento ecc. oppure legati al trattamento terapeutico, infatti l'uso dei farmaci antitumorali e la radioterapia provocano spesso effetti collaterali come nausea, vomito, malassorbimento, ipertermia, infezioni con possibili ulcerazioni della cavità orale ecc. Negli ultimi anni con i progressi tecnologici e farmaceutici è possibile utilizzare con maggiore sicurezza la nutrizione parenterale oggi considerato un metodo di fondamentale importanza con notevole peso clinico e riconosciuto ruolo terapeutico.

La nutrizione parenterale è indicata nei pazienti con problemi di denutrizione o malnutrizione, dovuta a malattie croniche, quando non è possibile un'alimentazione spontanea o l'utilizzo della nutrizione enterale quando il paziente non può assumere alimenti per periodi molto lunghi oltre i 7 giorni, quando vi è una perdita di peso superiore al 10 - 15 %.

In questi pazienti si può rilevare astenia generalizzata con ipotrofia agli arti, diminuito

livello di energia, mancanza di appetito, nausea vomito o diarrea, poco interesse per il cibo, comparsa di edemi declivi, riduzione del sottocutaneo soprattutto gambe e piedi, dermatite pellagrosa, dermatite squamosa, scarso turgore cutaneo, mucose asciutte, unghie appiattite o a cucchiaino, letargia, iporefflessia, disorientamento, confabulazione, parestesie, debolezza arti inferiori, irritabilità, crisi convulsive, paralisi flaccida, confusione mentale, glossite con edema della lingua, stomatite angolare delle labbra, cheilosi.

La nutrizione parenterale è una tecnica di somministrazione di alimenti per via venosa direttamente in circolo, utilizzando alimenti in forma estremamente semplificata, direttamente utilizzabili e metabolizzabili a livello cellulare in grado di coprire totalmente il fabbisogno nutrizionale, saltando tutte le fasi della digestione e dell'assorbimento degli alimenti. Si distingue in nutrizione parenterale periferica e nutrizione parenterale centrale.

La nutrizione parenterale periferica (NPP) consiste nella somministrazione di soluzioni isotoniche somministrate attraverso un catetere venoso inserito in una vena periferica con possibilità di utilizzare in prevalenza sostanze lipidiche, un ridotto apporto glucidico e sufficienti quantità di aminoacidi.

La nutrizione parenterale centrale (NPT) è attuata utilizzando cateteri venosi posizionati nella vena cava superiore, cava inferiore o atrio destro inseriti attraverso la vena succlavia oppure in alternativa la giugulare più difficoltosa da usare per l'inserzione del catetere. È possibile somministrare miscele nutrizionali iperosmolari altamente concentrate con impiego di sostanze in prevalenza gluco-azotate quindi consistenti quantitativi di carboidrati e aminoacidi, con basse quote di lipidi.

Competenze Infermieristiche :

Valutare i bisogni nutrizionali del paziente che non riesce ad alimentarsi
Provvedere alla somministrazione di tutti i nutrienti in forma concentrata

• Fornire una soluzione nutritiva attraverso

- una vena centrale di grosso calibro
- Controllare che i nutrienti contenuti nel flacone siano corretti e nella quantità stabilita, secondo prescrizione medica
- Controllare la pervietà della via venosa
- Monitorare miglioramenti dovuti alla nutrizione artificiale con controllo del peso
- Evitare infezioni nella esecuzione della NPT
- Osservare precocemente sintomi di iperglicemia o ipoglicemia
- Sostenere il paziente dal punto di vista psicologico per favorire la ripresa nutrizionale quando possibile, eventualmente coinvolgendo anche parenti ed amici

ASSISTENZA

- Fornire tutte le spiegazioni sulle procedure e tranquillizzare il paziente
- Chiedere il consenso al paziente o ai familiari
- Predisporre tutto il materiale necessario previsto per un piccolo intervento compresi cateteri venosi radiopachi in poliuretano della misura 16 G per il paziente adulto e flaconi e sacche degli alimenti da somministrare
- Collaborazione nell'inserzione del catetere venoso (di competenza medica) e assistenza al paziente durante l'esecuzione:
 1. posizionare il paziente in trendelumburg con la testa reclinata all'indietro e girata dalla parte opposta rispetto al punto di inserzione, sollevare le spalle del paziente con un piccolo cuscino per esporre meglio il punto d'inserzione (questa posizione aumenta la pressione venosa intratoracica e riduce i rischi di embolia gassosa)
 2. predisporre un campo sterile con tutto il materiale necessario e aiutare il medico nell'indossare indumenti sterili (cuffia, guanti, camice ecc.)
 3. indossare cuffia maschera e guanti sterili
 4. dopo l'anestesia locale il medico inserisce il catetere nella succlavia o nella vena giugulare interna fino a raggiungere con l'estremità prossimale la vena cava superiore o la vena cava inferiore o l'atrio destro, poi sutura il catetere per l'ancoraggio e applica un bendaggio occlusivo
 5. istruire il paziente sulla manovra di Valsala che dovrà attuare per evitare l'ingresso di aria nel catetere nel momento in cui il me-

dico sfilerà il mandrino dal catetere. Il collegamento al tubo deflussore dovrà essere effettuato con sistemi di connessione a vite (luer Lock) ad evitare un eventuale distacco accidentale molto pericoloso per la vita del paziente.

collegare il deflussore alla pompa di infusione e somministrare soluzione fisiologica a bassa velocità (circa 10 gtt/m) fino a che non si effettua il controllo radiografico per verificare la corretta posizione del catetere

Importante non iniziare la somministrazione della soluzione per NPT prima del controllo radiologico di posizionamento del catetere; infatti se l'estremità del catetere è posizionata in una vena di piccolo calibro (giugulare, succlavia o altra vena) la soluzione iperosmolare può provocare tromboflebiti quando è confermata la posizione corretta del catetere si può sostituire la soluzione fisiologica con la soluzione per iperalimentazione regolando la velocità di flusso secondo prescrizione registrare sul flacone ed in cartella l'ora di inizio della somministrazione, controllare che il paziente non abbia segni di embolia gassosa, come ansia e angoscia grave, acuto dolore toracico, cianosi e murmure precordiale.

Durante il cambio della medicazione controllare che il catetere non si sia spostato (suture integre, lunghezza della porzione esterna del catetere non aumentata).

La soluzione per iperalimentazione deve essere somministrata a temperatura ambiente in quanto prima della somministrazione questa viene mantenuta in frigorifero per evitare la proliferazione di eventuali microrganismi. Il tubo di infusione e il filtro devono essere sostituiti ogni 24 h.

Monitorare la velocità di flusso ogni 30/60 min anche se si sta utilizzando una pompa da infusione, in quanto una velocità troppo alta può portare ad un eccesso di zucchero e, se molto grave, il paziente può avere un accesso epilettico non controllabile fino al coma e morte.

Controllare la densità delle urine, il glucosio e l'acetone ogni 4 ore.

Se avvengono dei cambiamenti troppo rapidi della velocità di flusso, l'organismo non ha il tempo di adattarsi e si possono avere sintomi di iperglicemia o ipoglicemia (il pancreas risponde all'aumento o diminuzione della glicemia modificando la produzione di glucagone e di insulina, se vi è un innalzamento del li-

vello normale della glicemia non abbiamo un corrispondente aumento dell'insulina che richiede per la produzione dai 30 ai 60 minuti.

PREVENZIONE DELLE INFEZIONI

Usare una tecnica completamente asettica per il cambio della medicazione utilizzando materiale che non permetta il passaggio dell'aria. Ispezionare la medicazione ogni 8 h e cambiarla se non è perfettamente aderente o se è umida (l'umidità e l'esposizione all'aria favoriscono la proliferazione dei germi con conseguente infezione).

Osservare il punto di inserzione del catetere ogni 8 h e controllare che non vi sia eventuale presenza di rossore, gonfiore, dolore e drenaggio purulento. Nel caso dovesse verificarsi tale situazione occorrerà detergere intorno al punto di inserzione con soluzione fisiologica sterile e acqua ossigenata in seguito disinfettare con betadine eseguendo tutte le operazioni con movimenti circolari dal centro verso l'esterno, infine lasciare asciugare e applicare una pomata di iodio-povidone sul punto d'inserzione e coprire con garza sterile.

Rilevare eventuali segni di infezione come aumentata frequenza del polso e del respiro, temperatura superiore ai 38°C, conta dei globuli bianchi superiore a 10.000 per mm³, glicemia superiore ai 200 mg/dl, glicosuria, brividi, sudorazione o letargia. Questi sintomi possono comparire quando si è instaurata una infezione; è importante informare il medico per una terapia appropriata.

COMPLICANZE

Embolia gassosa

Dovuta all'ingresso di aria nel catetere. In caso di sospetto di embolia gassosa occorre posizionare il paziente in Trendelenburg sul lato sinistro, somministrare ossigeno e chiamare il medico.

Lesioni vascolari o polmonari

Durante l'inserzione del catetere si può incor-

rere nella puntura di un polmone o di una arteria.

L'arteria può sanguinare e la raccolta di sangue comprimere la trachea con conseguente difficoltà respiratoria fino a mettere il paziente in pericolo di vita.

La puntura di un polmone può provocare pneumotorace compromettendo la respirazione fino al collasso polmonare totale o parziale.

Reazione allergica all'introduzione di proteine

I sintomi sono: brividi, aumento della temperatura, nausea, cefalea, orticaria, dispnea.

L'assistenza consiste nel controllo dei parametri vitali ogni 4 ore.

CONCLUSIONI

Lo stato di malnutrizione è oggi considerato "una malattia nella malattia" causa di aumentata morbilità per infezioni, deiscenza di anastomosi chirurgiche, comparsa di decubiti, riduzione funzionale di organi ed apparati, ritardata guarigione di ferite ecc. con conseguente aumento della mortalità e aumento dei costi di degenza.

Particolare importanza viene quindi attribuita all'utilizzo della nutrizione parenterale oggi considerata efficace e sicura.

La Giunta Regionale del Lazio con deliberazione del 13 maggio 1993 rende possibile la somministrazione dell'alimentazione artificiale (parenterale ed enterale) anche a domicilio in forma totalmente gratuita, limitatamente ad alcune patologie soprattutto neoplastiche elencate nella stessa delibera. Alla luce di queste normative, alcune ASL della nostra Regione come la Roma G, hanno attivato, nell'ambito dei servizi di assistenza domiciliare, un programma di sperimentazione per la realizzazione del Servizio Regionale di Nutrizione Artificiale in collaborazione con il Servizio di Nutrizione Clinica della II° Clinica Chirurgica dell'Università "La Sapienza" di Roma.

ASSISTENZA DOMICILIARE AL PAZIENTE ONCOLOGICO: OGGI E DOMANI ALLA LUCE DELLE NORMATIVE ATTUALI

Trecca P.

I decessi per neoplasia, nonostante i progressi compiuti, rappresentano il 28% della mortalità complessiva in Italia. È stato stimato che oltre la metà delle morti dei pazienti terminali di cancro avviene in strutture ospedaliere, con almeno un ricovero di circa 20 giorni negli ultimi tre mesi di vita. La casa del malato, come luogo di cura, sembra meglio rispondere all'obiettivo di una morte dignitosa, come emerge anche da indagini svolte presso i malati stessi. L'ospedale è infatti sempre più indirizzato alla cura dei casi acuti. Una possibile alternativa al ricovero ospedaliero è costituita dagli Hospice.

L'"Hospice" nasce in Gran Bretagna, negli anni '60, e appositamente dedicato all'assistenza globale al malato grave e alla sua famiglia. Si definiscono "centri residenziali di cure palliative" (Hospice) "le strutture, facenti parte della rete di assistenza ai pazienti terminali, per l'assistenza in ricovero temporaneo di pazienti affetti da malattie progressive ed in fase avanzata, a rapida evoluzione e a prognosi infausta, per i quali ogni terapia finalizzata alla guarigione o alla stabilizzazione della patologia non è possibile o appropriata. Prioritariamente, per i pazienti affetti da patologia neoplastica terminale che necessitano di assistenza palliativa e di supporto".

La scarsa diffusione di tali strutture in Italia non le rende ancora un modello assistenziale generalizzabile. Sino ad oggi è stato privilegiato il modello dell'assistenza domiciliare programmata (ADP) o integrata (ADI), costituito da un'équipe multidisciplinare, con varie figure professionali: il medico curante (MMG), possibilmente l'oncologo, l'infermiere professionale, il volontario, lo psicologo, l'assistente sociale.

Secondo la definizione dell'OMS, si definiscono per cure palliative una serie di interventi terapeutici ed assistenziali finalizzati al-

la cura attiva, totale, di malati la cui malattia di base non risponde più a trattamenti specifici. Sono destinate a migliorare la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Il controllo del dolore, di altri sintomi e degli aspetti psicologici, sociali e spirituali è di fondamentale importanza. Alcuni interventi palliativi sono applicabili anche più precocemente nel decorso della malattia, in aggiunta al trattamento oncologico.

Le cure palliative:

- affermano la vita e considerano il morire come un evento naturale
- non accelerano né ritardano la morte
- provvedono al sollievo dal dolore e dagli altri disturbi
- integrano gli aspetti psicologici e spirituali dell'assistenza
- aiutano i pazienti a vivere in maniera attiva fino alla morte
- sostengono la famiglia durante la malattia e durante il lutto (definizione del National Council for Hospice and Palliative Care Services WHO-OMS 1990 modificata dalla Commissione ministeriale per le cure palliative 1999).

Le cure palliative si caratterizzano per:

- la globalità dell'intervento terapeutico che, avendo per obiettivo la qualità della vita residua, non si limita al controllo dei sintomi fisici ma si estende al sostegno psicologico, relazionale, sociale e spirituale
- la valorizzazione delle risorse del malato e della sua famiglia oltre che del tessuto sociale in cui sono inseriti
- la molteplicità delle figure professionali e non professionali che sono coinvolte nel piano di cura
- il pieno rispetto dell'autonomia e dei valori della persona malata
- la forte integrazione e il pieno inserimento nella rete dei servizi sanitari e sociali
- l'intensità delle cure che devono essere in grado di dare risposte pronte ed efficaci al

Direttore del Distretto Sanitario di Colleferro, ASL RM/G

- mutare dei bisogni del malato
- la continuità della cura fino all'ultimo istante
- la qualità delle prestazioni erogate (Commissione ministeriale per le cure palliative, 1999).

Con il Decreto del Ministero della Sanità del 28/09/99 (G.U. n 55 del 7/3/00) è presentato il programma nazionale per la realizzazione di strutture per le cure palliative e con il DPCM. del 20/01/00 (G.U. n 67 del 21/3/00) sono indicati i requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per i centri residenziali di Cure palliative.

L'hospice oncologico: caratteristiche generali
Il luogo ideale per le cure palliative sarebbe senz'altro la casa del malato; purtroppo questa, non infrequentemente, è indisponibile o non adatta per una assistenza adeguata; allo stesso tempo, sarebbe improprio optare per il ricovero in un ospedale di tipo tradizionale.

Una delle soluzioni ottimali sarebbe quindi una "ospedalizzazione domiciliare", ossia una assistenza domiciliare effettuata da personale specializzato.

Lo scopo dell'hospice è di mettere i pazienti in condizioni di vivere la fase terminale della loro malattia, nonché della loro esistenza, con dignità, in modo vigile, senza dolore o con il minimo dei disagi legati alla malattia (alimentazione parenterale, ossigenoterapia etc.).

È stato stimato da studi statistici internazionali che il fabbisogno di posti letto per malati terminali, cioè necessitanti di cure palliative dovrebbe soddisfare, per l'Italia, più di 30.000 pazienti l'anno, con degenze medie inferiori ai trenta giorni. La Società Italiana di Cure Palliative ha stimato a tal proposito, sempre per l'Italia, un indice di 1 posto letto-Hospice ogni 30.000 abitanti. Anche se l'obiettivo non sembra immediatamente raggiungibile, recenti provvedimenti normativi mostrano un costante interesse del legislatore verso la creazione di una rete di ricoveri protetti per pazienti terminali.

Quindi è ragionevole prevedere un processo di riconversione dell'eccesso di strutture sanitarie dedicate a pazienti acuti verso la struttura di tipo Hospice. Infatti, rispetto ad una struttura per acuti, l'Hospice è gravato da minori spese di personale e di attrezzature: la riconversione consentirebbe quindi la riottimizzazione delle risorse sanitarie nel settore. D'altra parte, il numero di nuovi casi annui di tumore, dovuto anche ad un miglio-

ramento diagnostico, fa prevedere una richiesta crescente di questo modello di assistenza; di conseguenza, dall'offerta attuale, pressoché nulla si dovranno raggiungere un numero di posti letto ragguardevole.

Come è noto, il disagio del settore oncologico è stato notevolmente amplificato dall'introduzione dei DRG; ciò a causa delle diseconomie derivanti dalla forzata ospedalizzazione di un malato il quale non necessita di alcuna terapia acuta, ma che nello stesso tempo non è dimissibile per impossibilità di una assistenza adeguata. In pratica, oggi si hanno malati che occupano posti per acuti causando intasamento del sistema ospedaliero o che, in alternativa, sono dimessi in un momento critico oltre che dal punto di vista sanitario anche da un punto di vista assistenziale e umano.

Pertanto, al fine di affrontare in modo umano e competente la patologia terminale ed i problemi ad essa correlati, l'Ospedale, l'Hospice Oncologico e l'Assistenza Domiciliare devono diventare un sistema di continuità assistenziale nel quale il paziente terminale è seguito nelle fasi cliniche della malattia, con interventi ogni volta differenziati, a seconda della diversa fase, fino all'exitus e oltre (assistenza alla famiglia).

L'Hospice Oncologico è quindi una struttura che considera il malato e la sua famiglia come un'unità con esigenze e necessità distinte, ma sempre da valutare in modo globale. È oggi, infatti, possibile, grazie alle esperienze assistenziali e alle nuove tecniche terapeutiche affrontare con un'adeguata organizzazione il problema del paziente oncologico terminale. L'umanizzazione della pratica medica deve quindi tendere a reinserire il malato, correttamente assistito, nel proprio ambiente familiare e affettivo sottraendolo ad una ospedalizzazione impropria.

In pratica l'Hospice è una struttura intermedia tra l'ospedale e il domicilio. In altre parole l'Hospice è un sistema intercorrelato fra domicilio e struttura di ricovero. Idealmente il ricovero andrebbe minimizzato, ed utilizzato, ad esempio, per la momentanea inagibilità del domicilio, per la riacutizzazione di alcuni sintomi, per sollevare la famiglia dallo stress di una continua tensione verso i problemi (fisici e morali) di tutto il nucleo che ruota nella malattia e intorno ad essa, ecc. Il posto d'elezione per il paziente terminale, se

debitamente assistito, rimane comunque il domicilio. L'Hospice, quindi, deve risultare solido nelle professionalità mediche e nel contempo affidabile nel calore umano per rendere più sopportabile al malato e alla sua famiglia il peso di un momento così difficile come la morte del malato.

Il protocollo che deve essere seguito all'interno dell'Hospice è quindi orientato al mantenimento e/o al ripristino della migliore qualità possibile nella vita residua del paziente, non trascurandone gli aspetti psicologici e le esigenze affettive ed emozionali.

L'HOSPICE ONCOLOGICO: REQUISITI NORMATIVI

Il DPCM del 2000, sopraccitato, indica i requisiti che debbono possedere le strutture Hospice. Se ne darà una breve illustrazione nei seguenti paragrafi

1) Requisiti minimi strutturali

La localizzazione dell'Hospice può essere nell'ambito di un edificio specificatamente dedicato, di una struttura ospedaliera o di una struttura residenziale sanitaria. In ogni caso la localizzazione dovrà avvenire in zona urbana o urbanizzata, protetta dal rumore cittadino e con buoni collegamenti con il contesto urbano, in modo da favorirne l'accessibilità da parte dei familiari e dei parenti.

Le esigenze di elevata personalizzazione dell'intervento rendono necessaria una capacità recettiva limitata e non superiore a 30 posti, articolata in moduli.

La tipologia strutturale adottata deve garantire il rispetto della dignità del paziente e dei suoi familiari mediante una articolazione spaziale utile a creare condizioni di vita simili a quelle godute dal paziente presso il proprio domicilio. Deve essere permessa la personalizzazione delle stanze.

La qualità degli spazi progettati deve facilitare il benessere ambientale, la fruibilità degli spazi e il benessere psicologico.

L'articolazione funzionale del Centro dovrà includere le seguenti aree:

- a) area destinata alla residenzialità;
- b) area destinata alla valutazione e alle terapie;
- c) area generale di supporto.

A. Area destinata alla residenzialità

Ogni modulo deve essere dotato di:

- a) camere singole di dimensioni tali da permettere la permanenza notturna di un accompagnatore, un tavolo per consumare i pasti, una poltrona, i servizi igienici. Nella camera arredata si deve assicurare lo spazio adeguato per interventi medici;
- b) cucina;
- c) deposito biancheria pulita;
- d) deposito attrezzature, carrozzine e materiali di consumo;
- e) servizi igienici per il personale;
- f) locale di postazione per il personale di assistenza in posizione idonea;
- g) ambulatorio mediche;
- h) soggiorno polivalente o spazi equivalenti anche divisi in ambiti da destinare a diverse attività (ristorazione, conversazione, lettura, ecc.);
- i) deposito sporco dotato di vuotatoio e di lavapadelle.

B. Area destinata alla valutazione e alla terapia

- a) locali e attrezzature per terapie antalgiche e prestazioni ambulatoriali, con spazio per l'attesa che non intralci i per corsi;
- b) locale per la preparazione e manipolazione dei farmaci e preparazioni nutrizionali;
- c) locali per le prestazioni in regime diurno;
- d) locale per i colloqui con il personale (psicologo, assistente sociale, ecc.);
- e) locale deposito pulito, sporco e attrezzature.

C. Aree generali di supporto

Le aree generali di supporto devono includere:

- a) ingresso con portineria e telefono e spazio per le relazioni con il pubblico;
- b) spogliatoio del personale con servizi igienici;
- c) spogliatoio e locali di sosta e lavoro per il personale volontario;
- d) locale per riunioni di équipe;
- e) camere mortuarie in numero idoneo (una ogni otto letti);
- f) spazio per i dolenti;
- g) sala per il culto;
- h) locale per uso amministrativo;
- i) cucina, dispensa e locali accessori per lavanderia e stireria (qualora questi servizi fossero dati in appalto, il Centro dovrà comunque essere dotato di locali di stoccaggio o di temporaneo deposito o di riscaldamento dei cibi, di supporto alle ditte esterne);
- i) magazzini.

2) Requisiti minimi tecnologici.

I) Requisiti minimi impiantistici.

Il Centro deve essere dotato di:

- a) impianto di riscaldamento o di climatizzazione;
- b) impianto di illuminazione di emergenza;
- c) impianto di forza motrice nelle camere con almeno una presa per l'alimentazione normale;
- d) impianto di chiamata con segnalazione acustica e luminosa;
- e) impianto gas medicali: prese per il vuoto, per l'ossigeno e l'aria;
- f) impianto telefonico con disponibilità di telefoni fissi e mobili per i pazienti in ogni modulo;
- g) impianto televisivo.

II) Fattori di sicurezza e prevenzione infortuni:

- a) pavimenti in materiale e superficie anti-sdrucchiolo;
- b) assenza di barriere architettoniche;
- c) applicazione di sostegni e mancorrenti in vista alle pareti e ai servizi igienici per i pazienti;
- d) dotazione di sistema di allarme nelle camere e nei servizi igienici per i pazienti;
- e) impianto centralizzato di segnalazione delle chiamate;
- f) segnaletica di informazione diffusa.

3) Dotazioni tecnologiche:

- a) arredi, comprendenti letti speciali con schienali regolabili;
- b) ausili e presidi, includenti materassi e cuscini antidecubito, carrozzelle, sollevatori-trasportatori, barelle-doccia, vasche da bagno per disabili;
- c) apparecchiature includenti attrezzature idonee alla gestione della terapia e strumentario per piccola chirurgia.

3) Requisiti minimi organizzativi.

Il Centro residenziale di cure palliative è funzionalmente integrato con la rete di assistenza ai pazienti terminali. La temporanea degenza del paziente costituisce parte del progetto terapeutico formulato per ciascun paziente che prevede momenti differenziati all'interno di un continuum assistenziale.

Il Centro residenziale di cure palliative, per la programmazione e la erogazione delle prestazioni si avvale di équipes multiprofessiono-

nali costituite da personale medico, infermieri, psicologi, operatori tecnici dell'assistenza nonché da operatori socio-sanitari, assistenti sociali e altre figure professionali individuate in base alle esigenze specifiche.

COMPITI DEGLI OPERATORI DELL'ÉQUIPE

Il medico Instaura i contatti con il medico curante, coinvolgendolo nell'assistenza. Effettua l'assistenza medica a casa del malato. Identifica e mantiene la comunicazione con il familiare leader.

L'infermiere Oltre a svolgere le prestazioni infermieristiche, controlla l'efficacia delle terapie prescritte, rileva la presenza di nuovi sintomi o le necessità del paziente. Sostiene i familiari e valuta la necessità di inserire i volontari.

Il volontario Ha il compito di tenere compagnia al malato e di sostituire per qualche ora al giorno il familiare. È preparato all'ascolto attivo del malato. Si occupa anche del sostegno ai familiari durante il periodo di lutto.

Lo psicologo Sostiene l'équipe, prepara e supervisiona i volontari.

L'assistente sociale Individua e interviene sui bisogni di natura assistenziale che possono insorgere nel malato e nella sua famiglia.

A richiesta è prevista la consulenza di specialisti dell'alimentazione e della riabilitazione.

Il personale dovrà essere adeguato per numero e tipologia in relazione alla dimensione della struttura, e ne va favorita la formazione specifica.

Il responsabile del Centro residenziale di cure palliative promuove la personalizzazione dell'assistenza anche mediante riunioni periodiche di équipe finalizzate alla definizione, alla verifica ed alla eventuale rimodulazione del piano terapeutico nonché alla verifica e alla promozione della qualità dell'assistenza.

Va assicurata l'assistenza religiosa nel rispetto della volontà e della libertà di coscienza del cittadino.

Nell'organizzazione del Centro va promossa e valorizzata la presenza e la collaborazione di associazioni di volontariato operanti nel settore.

4) Ulteriori requisiti e considerazioni

L'assistenza dei malati terminali non si ferma solo alla parte strutturale, cioè agli Hospices. Sia la legislazione nazionale che quella regionale hanno deliberato, infatti, che l'organizzazione della rete di assistenza ai pazienti terminali preveda dapprima una specifica fase operativa preposta alla valutazione e poi la presa in carico del paziente (e della sua famiglia), nonché la formulazione di un piano terapeutico individualizzato, sia che il paziente sia ricoverato in Hospice sia che sia assistito a domicilio. E quindi deve essere previsto il coinvolgimento di molteplici figure mediche, (il medico di famiglia, il medico della dimissione ospedaliera cui afferisce il paziente e/o lo specialista territoriale, il medico esperto in cure palliative, il medico responsabile dell'assistenza domiciliare integrata) oltre che di psicologi, infermieri, assistenti sociali, e altre figure professionali il cui apporto sia ritenuto utile. Per ogni paziente è formulato quindi un programma individualizzato e multi professionale per la cura globale, improntato su qualità, tempestività, flessibilità, con criteri ed indicatori per la verifica periodica delle prestazioni erogate; è inoltre predisposta anche una cartella clinica, che segue il paziente nei vari momenti assistenziali (Hospice o domicilio).

Come si accede all'hospice

Come già poco sopra accennato, si parla di

“presa in carico” del paziente che deve essere seguito dalla stessa équipe sia al domicilio sia in Hospice. L'accesso in Hospice, oltre ad essere vincolato alla necessità di trattamenti che non richiedono un ricovero presso reparti ospedalieri per pazienti acuti, è subordinato alla presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- assenza o non idoneità della famiglia;
- inadeguatezza della casa a trattamenti domiciliari;
- impossibilità di controllo adeguato dei sintomi al domicilio.

IL PUNTO NELLA REGIONE LAZIO

Già nel giugno del 1998 e su sollecitazione di alcune strutture sanitarie private, la Regione Lazio ha deliberato l'istituzione in fase sperimentale di alcune strutture individuate come Hospice. Con successive delibere del 1999 e del 2000 è avviata la rete regionale per cure palliative. Infine, la delibera n. 37 del 2001 ha stabilito con il piano regionale, il numero di 540 posti letto come fabbisogno regionale (di cui 103 posti letto dovranno derivare dalla riconversione di strutture pubbliche preesistenti). A tutt'oggi sono accreditati 4 Hospice nella città di Roma e uno in provincia di Viterbo.

CONCLUSIONI

In considerazione di quanto discusso, ci auguriamo che nel corso del prossimo biennio si riesca ad implementare una rete di assistenza ai malati terminali nella nostra ASL Roma G per assicurare finalmente umanità e dignità anche nel morire.

BIBLIOGRAFIA

1. DL. n. 450 del 28 convertito in legge n. 39 del 26/2/99: Programma nazionale per la realizzazione di strutture dedicate all'assistenza palliativa.
2. D.M.S. del 28/9/99, Programma nazionale per la realizzazione di strutture per le cure palliative.
3. D.P.C.M. 20/1/00 Atto di indirizzo e coordinamento sui requisiti minimi per i C.R.C.P.
4. Provvedimento dell'8/3/01: Accordo tra il Ministero della Sanità e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulle linee guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza oncologica.
5. Delibera Regione Lazio 2446 del 12/6/98 Attività e servizi assistenziali in fase sperimentale a favore di particolari categorie di utenti.
6. Delibera Regione Lazio 2244 del 26/4/99 Approvazione del progetto sperimentale per l'istituzione di una struttura dedicata all'assistenza palliativa e di supporto per pazienti oncologici terminali "l'hospice presso la Casa di Cura Villa Speranza".
7. DR. n° 4743 del 14/9/99, Determinazione diaria giornaliera.
8. D.R. n°. 1731 del 25/7/00 Aggiornamento diaria Hospice.
9. D.R. n°. 37 del 9/1/01 Programma regionale per la realizzazione di strutture residenziali per malati oncologici terminali "Hospice".
10. La Commare F.:" L'hospice Oncologico di Villa Speranza", in "L'HOSPICE, l'assistenza territoriale ai malati oncologici terminali" 2000 ; cap XII: pagg 259—271., Melino C. et All (Eds), , SEU Roma.
11. PSN 2002 – 2004 (Progetto 2 e 6).
12. PS Regione Lazio 2002-2004.

L'INFORMAZIONE IN ONCOLOGIA TRA I DUBBI DELLA COMUNICAZIONE

Pastorelli R.[^], Sandroni C.[°], Falegnami L.[”], Cifaldi L.^{*}

Se la trasmissione delle informazioni sulla diagnosi e sul trattamento è di pertinenza del medico, la comunicazione più in generale, verbale e non, riguarda anche l'infermiere e il personale che opera in ambito oncologico. In particolari situazioni dove si realizza una comunicazione inefficace, per difficoltà di comprensione e linguaggio o per particolari tratti caratteriali, con il conseguente rischio di distorsione del messaggio originario, l'infermiere può svolgere un'opera di mediazione prima, migliorando il flusso informativo, poi di verifica e controllo dell'avvenuto passaggio dell'informazione e delle disposizioni suggerite al paziente (es. norme igieniche, terapie domiciliari).

Accade a volte che il colloquio con il medico allontani dei dubbi ma ne aggiunga altri; il malato si rivolge allora a chi sente più vicino ai suoi bisogni cioè all'infermiere con il quale s'instaura spesso un rapporto di confidenza ed affetto, che scaturisce dalla capacità dell'infermiere di ascoltare il malato, di soddisfare i suoi bisogni, di cogliere anche i più piccoli mutamenti di carattere fisico e psichico.

Il gruppo degli operatori sanitari (medici e infermieri) deve stabilire quindi, un'omogeneità nelle modalità informativo-comunicative (salvaguardando le peculiarità individuali) in modo da garantire l'univocità dell'informazione orientata al paziente, evitando messaggi contraddittori.

L'infermiere professionale dovrebbe essere sempre coinvolto nella fase di acquisizione del consenso e non solo in qualità di testimone, anche perché in termini assistenziali, come già detto, è la figura forse più vicina al malato durante il percorso terapeutico fino al punto da assurgere spesso al ruolo di potenziale suo confidente. Il paziente può più facilmente ri-

volgersi a lui con linguaggio comprensibile, concettualmente adeguato, variando gradualmente, nei limiti delle proprie competenze, durante tale percorso, il livello informativo fino ad adeguarlo al vissuto attuale: l'esperienza insegna che l'infermiere è sicuramente la figura alla quale il paziente si rivolge con maggiore naturalezza. Il personale sanitario dovrebbe guadagnarsi la fiducia dei malati e sviluppare tecniche di ascolto e replica, oltre alla capacità di immedesimazione (empatia).

Tuttavia, lungo il decorso della malattia, possono subentrare stimoli esterni (esperienze di conoscenti, articoli di giornale, servizi televisivi) che possono insinuare il dubbio sulla bontà stessa della terapia adottata e ciò potrebbe alterare il rapporto tra equipe ed assistito facendo sorgere dubbi sulla efficacia della cura prestata e sulla qualità della stessa.

Appare opportuno analizzare con gli operatori sanitari le ragioni di queste difficoltà e diffidenze, per verificare se e in che misura è possibile superare gli ostacoli che impediscono la realizzazione di una relazione nella quale i due soggetti del rapporto (medico ed assistito), nel rispetto delle reciproche competenze, collaborano per pervenire ad una decisione clinica realmente condivisa. In un momento storico nel quale gli operatori sanitari si vengono posti troppo spesso ingiustamente sotto accusa, appare pertanto utile esaminare ogni caso clinico anche dal punto di vista giuridico per verificare la correttezza dell'iter seguito, non solo in relazione al dovuto rispetto dell'autonomia decisionale del paziente, ma anche per quanto concerne altre decisioni rilevanti quali, ad esempio, il valore delle linee guida e dei protocolli, l'analisi corretta del rapporto rischio-beneficio, la responsabilità professionale, il segreto professionale, le nuove responsabilità derivanti dalla abolizione del mansionario. Occorre tener presente alcune norme giuridiche che regolano la professione infermieristica: l'infermiere, in qualità di persona incaricata di pubblico servizio è obbligato a rispettare il segreto

[^] Dirigente Responsabile U.O. di Medicina Interna,

[°] D.A.I., "C.S.S.A.

^{*} Dirigente Responsabile U.O. di Oncologia Medica; Polo Ospedaliero di Colferro-Valmontone, ASL Roma/G.

d'ufficio, ai sensi dell'articolo 326 del Codice Penale in virtù delle possibili acquisizioni di notizie durante l'espletamento delle proprie funzioni; inoltre è tenuto nei confronti della persona assistita rispetto del segreto professionale, in virtù della possibilità di avere notizie su segreti durante l'esercizio della professione.

L'infermiere nel raccogliere i dati necessari per attivare il processo infermieristico è tenuto a trattare i dati personali in modo lecito e

secondo correttezza in virtù dell'articolo 9 della 675/96 (legge sulla privacy). L'obbligo del segreto, da parte dell'infermiere, dovrebbe in realtà essere sentito come un imperativo morale; sicuramente è anche un diritto poiché, per quanto esposto, l'infermiere è quel professionista che più di ogni altro viene a conoscenza di situazioni che il malato desidera rimangano riservate ed a volte inaccessibili anche ai familiari più stretti.

BIBLIOGRAFIA

1. AIMAC. Carta dei Diritti dei Malati di cancro.
2. Cifaldi L., Pastorelli R.: Il consenso informato in Oncologia. Atti del IV Congresso Nazionale "Tumori in età geriatrica"; 1999; Minerva Medica, vol. 90: n° 7-8.
3. Santosuosso A., Tamburini M.: Dire la verità al paziente. Alcuni aspetti psicologici e giuridici. Federazione Medica XLIII :1990; 7.
4. Cifaldi L., Marchei P., Frati L., L'integrazione dei ruoli assistenziali per il miglioramento della qualità della vita in oncologia. 1992; Giorn.It.Oncol. n°4.
5. FNOMCeO. Il commentario al nuovo Codice Deontologico. Insetto redazionale de "La Professione". dicembre 1999
6. Saieva G., Consenso informato. Bollettino dell'Ordine Provinciale di Roma dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. 2000, anno 52; n.8.
7. Cattorini P., Bioetica: metodo ed elementi di base per affrontare problemi clinici. 1996; Masson, Milano.
8. Vanni Rovighi S., Istituzioni di filosofia. 1982; La Scuola, Brescia.
9. Pastorelli R., Cifaldi L. La bioetica: quale ruolo del Medico e dell'infermiere professionale nell'approccio al malato oncologico? Atti del IV Congresso Nazionale "Tumori in età geriatrica". 1999. Minerva medica vol. 90: n° 7-8.
10. Kübler-Ross E. On death and dying. 1970; London: Tavistock,.
11. Whippen DA, Canellos GP. Burnout syndrome in the practice of oncology. Results of a random survey of 1000 oncologists. 1916-1920, 1991; 9, J. Clin. Oncol.

UNA BREVE STORIA DEL VAIOLO

Raffa S.

La storia della malattia vaiolosa e delle sue interpretazioni patogenetiche si intreccia intimamente con quella dell'immunologia.

Sin da tempi antichissimi l'esperienza mostrava come molte malattie, spesso genericamente definite "pestilenze", determinassero in coloro che sopravvivevano ad esse cambiamenti che li rendevano immuni ad una seconda infezione.

Il medico islamico Razes Al Razi (841-926) fu uno dei primi a lasciare tracce scritte sul vaiolo, descrivendolo come una malattia diffusa ma solo eccezionalmente mortale. Se ci sia stata nel corso dei secoli una virulentazione del vaiolo o una errata valutazione di Razes non siamo in grado di dirlo, ciò di cui siamo certi è il fatto che questi riconobbe che la malattia era in grado di generare nei superstiti un'immunità di lunga durata.

La geniale teoria patogenetica impostata da Razes considerava il vaiolo come l'effetto di una "alterazione" del sangue, una fermentazione di umori che doveva essere necessariamente smaltita attraverso le pustole cutanee, e mentre spiegava l'immunità acquisita come l'impossibilità di eliminare i vapori superflui "dopo che era stato fermentato tutto ciò che era fermentabile", alla maggiore umidità del sangue dei giovani e dei maschi attribuiva il motivo della più alta probabilità di contrarre la malattia rispetto alle donne e soprattutto agli anziani. Tre caratteristiche del vaiolo avevano trovato una spiegazione: la più alta incidenza di contrarre la malattia in età giovanile, la resistenza acquisita alle reinfezioni, le lesioni cutanee come veicolo per eliminare gli umori malati.

Le teorie sulla fermentazione del sangue di ipocritica memoria furono successivamente ri-

prese da Avicenna (Fig. 1), e cinque secoli più tardi enfatizzate dal Fracastoro (Fig. 2) secondo il quale la fermentazione dipendeva dal fatto che ogni uomo avesse in sé un residuo di sangue mestruale materno, quello che fermentava; la resistenza successiva alla malattia altro non era che il risultato della sua definitiva eliminazione con la prima fermentazione.

Al genio del Fracastoro si deve anche la paternità dell'intuizione del "contagio vivo" suggeritagli dalle osservazioni condotte sulle manifestazioni patologiche della sifilide (*De Contagione e contagiosis morbis eorumque curationis; Venezia 1546*). L'idea del contagio nasceva dalla concezione dell'esistenza di semi di malattia invisibili, i seminaria prima, che si trasmettevano per "infectio" o contagio per contatto diretto tra malato e sano, oppure ancora per mezzo di veicoli, i fomites (le esche), come vesti e biancheria da letto usate da malati e maneggiate poi da sani.

Un embrionale concetto di contagio era comunque presente già molti secoli prima nella cultura dei popoli di Egitto e Cina, regioni in cui erano state descritte terribili epidemie di vaiolo che si tentava di arginare con tecniche empiriche di immunizzazione, le stesse che molto più



Fig. 1 – Avicenna (980-1037).

Medico Specializzando in Patologia Clinica,
Ospedale Sant' Andrea
II Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi "La Sapienza" Roma
Corrispondenza:
Dott. Salvatore Raffa
e-mail: slv.raffa@tin.it



Fig. 2 – Girolamo Fracastoro (1478–1553).

tardi avrebbero ispirato le esperienze di Jenner. Durante le epidemie accadeva, infatti, che il contenuto essiccato delle pustole venisse trasferito dai malati all'uomo sano con varie tecniche e, spesso, con risultati catastrofici. Queste pratiche in realtà, mimavano il contagio naturale senza contare il fatto che, in piena fase epidemica, era spesso troppo tardi per poter sperare in qualche loro vantaggio preventivo. In Cina, ad esempio, era pratica comune inalare con una cannuccia di bambù le polveri ricavate dalle lesioni dei malati, che venivano aspirate con la narice sinistra dagli uomini e con la destra dalle donne.

Gli Indiani ottennero risultati decisamente migliori inoculando con una specie di spilloni il liquido delle pustole nei soggetti sani che, colpiti da una forma mite di vaiolo, rimanevano poi



Fig. 3 – Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), moglie dell'ambasciatore inglese in Costantinopoli.



Fig. 4 – Edward Jenner (1749–1823).

immuni dalla malattia per lungo tempo. Questo metodo divenne noto anche in Medio Oriente come "variolizzazione" o "variolazione" e venne importato dalla nobildonna Mary Montagu (Fig. 3) in Europa, dove per tutto il diciassettesimo secolo restò la sola pratica che potesse in qualche modo arginare il rischio di epidemie.

Qualche anno più tardi, ignorando ogni genere di concetto immunologico e soprattutto la vera natura dell'agente patogeno del vaiolo, Edward Jenner (Fig. 4) cambiava radicalmente il corso della malattia impostando una nuova ed efficiente pratica di immunizzazione sulla semplice base delle esperienze. Nel 1796 dopo circa quindici anni di osservazioni sul vaiolo vaccino (true cow pox) e sulla resistenza al



Fig. 5 – La vaccinazione di James Phipps.



Fig. 6 – Incisione in rame che raffigura la vaccinazione di James Phipps, in grembo alla madre, e Sarah Nelmes, impiegata di una latteria che aveva contratto il vaiolo bovino durante la mungitura.



Fig. 7 – Edward Jenner, medico condotto a Gloucester, compie la prima vaccinazione della storia su un suo piccolo paziente di otto anni. James Phipps (illustrazione anonima non datata).

vaiolo umano acquisita dai mungitori che avevano sviluppato la malattia dei bovini in forma cutanea, una epidemia di cow pox sviluppatasi nelle campagne inglesi del Gloucestershire offrì a Jenner l'occasione definitiva per sperimentare le sue teorie, direttamente mutate dalle tecniche di variolazione fino ad allora note. Dal 14 maggio 1796, data della vaccinazione di James Phipps (Fig. 5, 6, 7), la "sperimentazione" si protrasse circa per due anni durante i quali molti altri pazienti vennero resi definitivamente immuni attraverso l'inoculazione del vaiolo bovino.

Qualche mese dopo la divulgazione delle espe-

rienze di Jenner, Napoleone adottava la vaccinazione antivaiolosa per le sue truppe mentre e l'imperatrice Caterina di Russia imponeva la vaccinazione obbligatoria a tutti i suoi sudditi. Qualche anno dopo, Bassi, Koch e Pasteur avrebbero posto le basi delle moderne conoscenze infettivologiche ed immunologiche.

Acknowledgments

The use of the images in this article (Fig. 1-7) is exclusively scientific informative, non profit. The publication of the *U.S. National Library of Medicine*, Bethesda.

L'EROGAZIONE DEI FARMACI ANTIBLASTICI

La Commissione Unica del Farmaco, basandosi su criteri di sicurezza e di buona pratica clinica, ha disposto che l'uso dei farmaci antiblastici iniettabili sia limitato esclusivamente all'ambiente ospedaliero.

Così con decreto 18/02/1999 pubblicato su G.U.n. 47 del 26/02/1999 tali farmaci sono erogati a carico del Servizio Sanitario esclusivamente attraverso strutture pubbliche e private accreditate in regime di ricovero, day hospital o assistenza domiciliare (per tramite del CAD). Tale classificazione in fascia H, è motivata dalla necessità di somministrare i farmaci antiblastici nel contesto di dettagliati protocolli di trattamento. Dallo schema che segue si evidenziano le motivazioni per la limitazione all'uso:

- Polichemioterapia;
- elaborazione di protocolli da parte di specialisti ospedalieri in oncologia responsabili anche della corretta applicazione degli stessi;
- controllo degli effetti collaterali immediati o a breve-lungo termine che vanno prevenuti (ove possibile), riconosciuti, trattati.
- Eventuali modifiche nel dosaggio e/o somministrazione durante il trattamento;
- Prevenzione e sicurezza di eventuali contaminazioni accidentali.

Quello della sicurezza per gli operatori sanitari che si occupano della preparazione, somministrazione, smaltimento dei chemioterapici antiblastici (CTA), è un problema di rilevanza fondamentale. A tal proposito l'ISPELS e la Commissione Oncologica Nazionale hanno stabilito precise direttive secondo le quali la manipolazione dei CTA deve avvenire in ambiente centralizzato con l'applicazione di precise norme di sicurezza pubblicate sulla G.U. n. 236 del 1999 allo scopo di mantenere l'esposizione ai suddetti farmaci ai livelli più bassi possibili.

Servizio di Farmacia, Ospedale di Subiaco;
ASL Roma/G

Le misure di prevenzione prevedono l'identificazione di mansioni che comportano il rischio di esposizione che sono:

- Immagazzinamento
- Preparazione
- Somministrazione
- Smaltimento
- Manutenzione cappe
- Pulizia dei locali

Condizione essenziale per il controllo di tutte le fasi descritte è la Centralizzazione in Unità di Manipolazione concentrata in locali predisposti con accesso riservato esclusivamente al personale autorizzato.

L' Unità indicata da contrassegno di pericolo deve essere gestita, per le rispettive competenze dalla Farmacia Interna e dai Servizi di Oncologia ed Ematologia.

Le caratteristiche dei locali garantire una facile pulizia e decontaminazione, deve inoltre essere presente una cappa a flusso laminare verticale di tipo II B per rispettare le condizioni di asepsi e sicurezza; inoltre, il personale addetto alla preparazione e/o somministrazione di CTA deve indossare i dispositivi di protezione individuale ed eseguire tecniche di lavoro standard.

Importanti sono anche le operazioni di inattivazione e smaltimento secondo specifiche metodologie da estendere a tutto il materiale utilizzato per la manipolazione, nonché ai letteracci contaminati dagli escreti e alle deiezioni dei pazienti.

Nell'ambito dei farmaci iniettabili con indicazione antitumorale, ve ne sono alcuni per i quali è prevista l'erogazione diretta da parte delle farmacie aperte al pubblico per una somministrazione domiciliare occasionale, al di fuori dei programmi suddetti, assicurando sufficienti garanzie di sicurezza per il paziente e operatori sanitari. La valutazione della sicurezza è stata fatta considerando: la via di somministrazione, le modalità di somministrazione, la tossicità acuta, gli effetti collaterali a medio e lungo termine e le modalità di preparazione e smaltimento.

In base a tali criteri la CUF ha disposto che i farmaci a somministrazione intramuscolare, endovescicale, sottocutanea, (individuati dall'allegato n.2 D.M. 14/07/1999) possono essere ammessi all'erogazione tramite le farmacie aperte al pubblico in luogo delle Farmacie Ospedaliere.

Dalla normativa del '99 risultavano esclusi dalla rimborsabilità dei farmaci antitumorali i pazienti in trattamento presso le strutture private non accreditate. Per aggirare l'ostacolo la Regione Lazio ha emanato "Misure urgenti in campo oncologico" (DGRL n. 2040 del 21/12/01) con le quali la fornitura di CTA iniettabili ai suddetti pazienti viene erogata a carico del Servizio Sanitario Regionale. La richiesta deve essere redatta da parte dello Specialista oncologo della struttura e inoltrata al Servizio Farmaceutico della ASL. In essa

devono essere individuate le quantità di farmaci per ogni ciclo terapeutico, e la distribuzione da parte del Servizio Farmaceutico deve avvenire direttamente alla struttura privata non accreditata per mezzo di personale addetto al ritiro precedentemente indicato e autorizzato dal Direttore Sanitario. Deve, inoltre, essere garantita la corretta conservazione durante il trasporto che deve avvenire nel più breve tempo possibile.

È competenza della ASL la vigilanza sulla corretta applicazione delle disposizioni di legge e la comunicazione trimestrale all'Assessorato alla Sanità della fornitura concessa.

Da quanto detto si evince l'importanza di non approcciarsi con superficialità nella gestione e manipolazione dei farmaci antitumorali in quanto troppo spesso si dimenticano i rischi ad essi correlati.

PASSAGGI LETTERARI

a cura di Salvatore Raffa

ξυβολη. EMBOLÈ, INTERPONIMENTO! UN CASO DI APOPLESSIA RACCONTATO DA PIRANDELLO.

In un caldo pomeriggio di agosto, Gaspare Naldi, proprietario terriero giovane e prestante ma gravemente malato – o, come dice Pirandello, “affetto da incurabile malattia cardiaca” (valvulopatico e fibrillante? Chissà...) – stramazza colpito da apoplessia nella casa di un suo amico, il Cilento. Tutto il paese finisce per raccogliersi pigramente intorno al suo lettuccio e mentre medici, infermieri e lo zio canonico si affannano per prestare i loro servizi al morente, il potente uomo politico locale, amici e conoscenti, richiamati dai motivi più disparati, bivaccano sul posto tra sentimenti di pietà, commiserazione e macabra curiosità, tutti, in fondo, intimamente solleticati da quel particolare gusto che creano le situazioni insolite che, per quanto drammatiche, finiscono per assumere il connotato del diversivo nella monotona vita quotidiana.

Come non sorridere di fronte alla piccola (e, a mio avviso, mirabile) lezioncina di fisiopatologia sul meccanismo cardioembolico dell'ictus cerebrale che il Deodati offre agli astanti...

Come non sorridere ritrovando, nella lettura, alcuni presidi che hanno fatto parte dell'armamentario terapeutico dell'ictus (e dei prontuari medici) fino a poco meno di cinquant'anni or sono: il sollevamento della testa e la “vescica” di ghiaccio sul capo, le carte senapate dall'azione revulsiva e vasodilatatrice locale, le iniezioni di caffeina, analettico e broncodilatatore...

Un sorriso, più amaro, lo strappa anche la figura del dottor Bax, medico alle prime armi chiamato dai colleghi, che mostravano di non prestargli ascolto, unicamente perché lo sapevano resistentissimo al sonno... Evolvono le conoscenze mediche, cambia la terapia, ma resta immutabile in qualche “collega più esperto” l'idea che “gavetta” debba necessariamente far rima con manovalanza negletta...

Dalla novella “visitare gl'infermi”, Luigi Pirandello; 1896*.

"In meno d'un'ora per tutto il paese si sparse la notizia che Gaspare Naldi era stato colpito d'apoplessia in casa del Cilento, suo amico, dal quale s'era recato per condolarsi della recente morte del figliuolo.

Tutti, in prima, più che afflizione ne provarono sbigottimento e ciascuno con ansia domandò più precisi ragguagli. Ma la prima costernazione fu presto ovviata dalla riflessione confortante che il Naldi, quantunque di florido aspetto e ancor giovane, era pur dentro minato da incurabile malattia cardiaca. Sicché, via! poteva aspettarsi da un momento all'altro, poverino, una fine così.

I primi visitatori, amici e conoscenti, accorsero alla casa del Cilento ansanti, pallidi, con occhi da spiritati. - "Non è ancor morto?"

- Volevano vederlo.

[...]

Gaspare Naldi, di corporatura potente, sorretto il busto da una pila di guanciali, con una vescica di ghiaccio in capo, il volto paonazzo, aveva schiuso gli occhi insanguati e guardava un po' accigliato, quasi per uno sforzo di riconoscere colui che s'era chinato sul letto a spiarlo negli occhi.

– Gaspare! Gaspare! – chiamò il fratello, con la speranza, nella voce, che il colpito l'udisse.

* “Visitare gl'infermi” apparve al pubblico per la prima volta nel novembre 1896, presentata in cinque puntate sulla rivista “Roma di Roma”. Fu successivamente pubblicata, insieme ad altre dodici novelle, nella raccolta “Donna Mimma”, nono gruppo di “Novelle per un anno” (Bemporad, Firenze; 1925).

Ma il morente seguì a guardarlo ancora un pezzo, accigliato; poi contrasse, come in un sorriso, la sola guancia sinistra e aprì alquanto la bocca da questo lato; si provò a far più volte spracche con la lingua inceppata, come se volesse inghiottire, ed emise un suono inarticolato, tra il gemito e il sospiro, richiudendo lentamente le palpebre.

– M'ha riconosciuto! – disse allora piano Carlo Naldi agl'infermieri seduti alle sponde del letto, quasi non credendo a se stesso. – Vuol parlare, e non può! M'ha riconosciuto!

– Dottore, ha visto? M'ha riconosciuto! – ripeté il Naldi al giovine medico Matteo Bax lasciato di guardia dagli altri tre medici curanti.

– Come no? Sissignore! – disse il Bax, sorgendo in piedi militarmente e sgranando gli occhi ceruli, vitrei, da matto.

– Stia, stia seduto.

– No, dovere, che c'entra? La conoscenza, nossignore, non l'ha ancora perduta. Ogni tanto, qualche lucido intervallo.

– C'è speranza, dunque?

– Il caso è grave; io parlo franco, sa? ma le speranze, nossignore, chi lo dice? non sono perdute. Ancora io non dispero, ecco. Però è un caso d'embolia cerebrale, e...

– Ah, – fece, accostandosi con timida curiosità, in punta di piedi, il Deodati, venuto dall'altra stanza per assistere, nonostante il puzzo, alla scena commovente tra i due fratelli. – Non è colpo apoplettico?

– Embolia cerebrale, – ripeté a bassa voce il dottor Bax, come confidasse un gran segreto e spiegò brevemente la parola e il male.

Il Deodati uscì dal salotto e si recò a raggiungere gli amici nell'altra stanza.

– Speriamo che di qui a domattina si risolva, – continuò il Bax. – Vigoroso... un gigante. Eh, dovrà stentare la morte ad abatterlo. Noi intanto non abbiamo nulla da fare... parlo franco io. Assecondiamo la natura: questo il nostro compito, ecco! Da un momento all'altro potrebbe determinarsi una crisi benefica.

S'accostò al letto e consultò il polso del giacente.

– I polsi si mantengono. Applicheremo più tardi due carte senapate ai piedi. Me l'hanno lasciato detto i miei colleghi. Non mi prendo nessuna libertà, io.

Il Bax era all'inizio della carriera, e però costretto a codiare un po' l'uno, un po' l'altro dei medici più accontati, tutti – s'intende – asini per lui. Mah! Riteneva una fortuna l'essere stato chiamato in quell'occasione, al letto d'uno in vista come il Naldi; gli conferiva una certa importanza e l'avrebbe rialzato nel concetto di tanta gente che affluiva d'ora in ora a visitar l'infermo, cui egli per ciò assisteva col massimo zelo. Nel vederlo così facente attomo al letto, nessuno (egli credeva) avrebbe sospettato che gli altri medici curanti lo avessero chiamato unicamente perché lo sapevano resistentissimo al sonno.

– Sentite, eh? Ma se lo supponevo io! – diceva frattanto Filippo Deodati nell'altra stanza. – Ma che colpo apoplettico d'Egitto! Possibile, così, un colpo? È caso d'embolia. Un caso d'embolia cerebrale, bello e buono, di quelli genuini... tipico, via!

– Com'hai detto? – domandarono alcuni.

– Embolia? Che significa? – domandarono altri.

– Eh, dal greco... ξμβολη... perdio, me ne ricordo ancora dal liceo. Quando la circolazione del sangue non si svolge più regolarmente, perché il cuore, capite, è indebolito, che avviene? avviene che nel cuore si formano certi... grumi di sangue... grumi, grumi... Qualche volta uno di questi grumi si stacca dal cuore, capite? e gira... Oh! Fino a tanto che incontra vasi capaci, questo grumo, naturalmente, passa; ma quando poi arriva al cervello dove i vasi sono più fini d'un capello... eh, allora... ξμβολη, interponimento... - mi spiego? – avviene l'arresto e il colpo.

Gli ascoltatori si guardarono l'un l'altro negli occhi senza fiatare, come colpiti tutti dall'oscura minaccia di quel male. Un piccolo grumo! Si stacca... gira... e poi... embolé, interponimento...

Da che dipende la vita d'un uomo! Può accadere a tutti un caso simile.

E ciascuno pensò di nuovo a sé, alle condizioni della sua salute, guardando con crudeltà quelli tra gli astanti che si sapevano di salute cagionevole. Uno tra questi, dalle spalle in capo, quasi senza collo, sempre acceso in volto, più miope del Deodati, sospirò agitando sotto gli sguardi dei radunati più volte di seguito le palpebre dietro le lenti che gli rimpicciolivano gli occhi.

– Intanto, – seguitò il Deodati, – se l'arresto non si risolve prima delle ventiquattr'ore, la parte cerebrale non nudrita degenera, capite? e avviene il rammollimento.

– Povero Gaspare! - esclamò con angoscia intensa, esasperata, l'uomo miope senza collo.

[...]

Alcuni si mossero per andar via: non potevano farne a meno: erano attesi in casa per la cena. Ma, prima d'andarsene, vollero rivedere il moribondo, ed entrarono nel salotto, col cappello in mano, in punta di piedi. Contemprarono un pezzo in silenzio il giacente, a cui il nipote introduceva tra le labbra, cautamente, un cucchiajo a metà pieno d'una mistura rosea. Il moribondo continuava a rantolar sordamente, facendo gorgogliar la mistura nella gola, come se si divertisse a fare un gargarismo.

Ritornarono poco dopo, per la visita serale, i tre medici curanti. A uno a uno, appena arrivati, consultarono a lungo i polsi del colpito, prima il destro, poi il sinistro, tra il silenzio sgomento degli astanti che spiavano ogni loro movimento, come in attesa d'un responso fatale, inappellabile. Il giovane dottor Bax riferiva in breve a bassa voce ai tre colleghi, che dimostravano di non prestargli ascolto, lo stato dell'infermo durante la loro assenza.

– Zitto, collega: va bene! – disse, seccato, il più vecchio dei tre, e tirò giù il lenzuolo per osservare il petto e il ventre del moribondo agitati continuamente, per lo stento della respirazione, da conati quasi serpentini. Quella vista angosciò così gli astanti, che molti distrassero lo sguardo da quel ventre illuminato da una candela sorretta da un infermiere. Un altro dei medici, magro, rigido, impassibile, posò le dita nodose sull'attaccatura del collo, a sinistra, ove lenta e forte pulsava visibilmente l'arteria; poi tutta la mano, sul cuore. Il terzo si mise a solleticar con un dito la pianta del piede destro, paralitico, per accertarsi se non vi permanesse ancora un ultimo resto di sensibilità.

Il medico magro rigido disse a uno degli infermieri:

– Avvicinate la candela.

E con due dita sollevò la palpebra dell'occhio destro già spento.

Poi, tutti e tre, seguiti dal giovane dottor Bax, si recarono al balcone, e vi sedettero al fresco a confabulare. Dopo alcuni minuti uno d'essi s'alzò e, accostandosi alla mensola, trasse dall'astuccio una siringhetta, la pulì, la provò due volte facendone spillare un po' d'acqua; poi la riempì di caffeina e s'appressò al letto.

– La candela!

– Dottore, dottore, perché prolungar così lo strazio di questa agonia? – gemette affannosamente lo zio canonico, impallidito alla vista dello strumento.

– E nostro dovere, reverendo, – rispose asciutto asciutto il medico, scoprendo la gamba del giacente.

– Ma lasciamo fare a Dio... - insisté con voce piagnucolosa il canonico.

Il medico, senza dargli retta, cacciò l'ago nella gamba insensibile; e l'altro chiuse gli occhi per non vedere.

Poco dopo, lasciate al Bax alcune prescrizioni per la notte, i tre medici andarono via, seguiti da quasi tutti i visitatori. Rimasero nel salotto i due infermieri e il canonico."

[...]