

PIANETA MEDICO



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

Direttore Scientifico

MASSIMO MARCI, *Subiaco*

Redattore Capo

SALVATORE RAFFA, *Subiaco*

Comitato Scientifico

PIER LUIGI ANTIGNANI, *Roma*
ANTONIO CAROLEI, *L'Aquila*
CLAUDIO CORTESE, *Roma*
MARCELLO GRASSI, *Roma*
ELMO MANNARINO, *Perugia*
VINCENZO MARIGLIANO, *Roma*;

MASSIMO PALLESCHI, *Roma*
ALBERTO SIGNORE, *Roma*
LUIGI SPAGNOGLI, *Roma*
GIANCARLO STAZI, *Roma*
STEFANO M. ZUCCARO, *Roma*

Comitato di Consulenza

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

FRANCESCO LUCARELLI, *Tivoli*
MASSIMO MANCUSO, *Roma*
DARIO MARZIALE, *Tivoli*
MAURIZIO MONALDO, *Colleferro*
UMBERTO NAPOLEONI, *Subiaco*
RUGGERO PASTORELLI, *Colleferro*
VIRGILIO TROIANI, *Subiaco*

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:

Redazione:

ANTONIO PRIMAVERA

C.E.S.I. - Via Cremona, 19, 00161 Roma
Tel. 0644290783 - FAX 0644241598;
E-mail: conglione@tin.it; http://web.tin.it/CESI_CONGRESSLINE
Associazione Medica Sublacense (onlus)
Casella Postale, 127 - 00028 Subiaco (Roma)
E-mail: m.marci@tiscalinet.it

Editore:

C.E.S.I. - Via Cremona, 19, 00161 Roma
Tel. 0644290783 - FAX 0644241598;
E-mail: conglione@tiscalinet.it;
http://web.tin.it/CESI_CONGRESSLINE

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 L. 20.000 Numero arretrato L.7.000. La produzione anche parziale dei lavori pubblicati è formalmente
vietata senza la debita autorizzazione dell'Editore. Finito di stampare nel mese di Ottobre 2000 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: concline@tiscalinet.it

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 rispediti definitivamente corrette entro dieci giorni dal loro ricevimento, altrimenti l'Editore si riserva la facoltà di eseguire le correzioni e pubblicare il lavoro.

SOMMARIO

<i>Lettera al Direttore</i>	42
ARTICOLI ORIGINALI	
DRG, etica ed economia Nonis M., Guglietta B.	47
La valutazione clinica del profilo anticorpale nel Lupus eritematoso sistemico Brundisini B.	55
Ipertensione arteriosa e morte improvvisa Silvestri M., Pastorelli R.	61
Il diabete dell'anziano Fiore V.	67
Radiofarmaci per lo studio di processi infiammatori: una review Signore A., D'ignazio L., Corsetti F., Chianelli M..	75
La gestione clinica del paziente trombofilico Raffa S., Marci M.	81
Sviluppo della funzione visiva nel neonato e nell'infanzia: la prevenzione dell'ambliopia Izzi D.	87
Finalità della Medicina dello Sport, quale disciplina scientifica multidisciplinare Compagno S.	91

LETTERA AL DIRETTORE

Da questo fascicolo attiviamo una rubrica con lo scopo di dialogare, stimolare dibattiti e contraddittori, discutere con tutti i Colleghi che vorranno proporre argomenti sia di carattere scientifico sia organizzativo. Iniziamo proponendo un interessante documento sulle problematiche dell'assistenza sanitaria nel territorio della alta valle dell'Aniene, inviatoci dal Dott. Virgilio Troiani, Dirigente Sanitario dell'Ospedale "A. Angelucci" di Subiaco e del Distretto della Ex USL RM/27.

LA VALORIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA SANITARIA NEL DISTRETTO DI SUBIACO

Il Distretto della ex USL RM/27 è un territorio montano, con popolazione sparsa in 21 Comuni di piccole dimensioni, la maggior parte dei quali con popolazione inferiore ai 1000 abitanti, mal collegati tra loro e con il centro di riferimento, Subiaco, con il suo Presidio Ospedaliero.

L'invecchiamento della popolazione residente (il rapporto tra ultrasessantacinquenni e popolazione generale è intorno al 18%, il quoziente di natalità inferiore al 10%, il tasso di mortalità di poco superiore all'11%), evidenzia una situazione che presuppone bisogni socio-sanitari complessi che necessitano di risposte articolate e puntuali che non possono prescindere da un maggior livello di integrazione socio-sanitaria tra servizi della ASL e Comuni e dall'unitarietà degli interventi tra tutti gli attori del SSN (Medici di base, Servizi territoriali ed Ospedale).

Il particolare contesto geografico del Distretto di Subiaco, lo scollegamento tra i Servizi Territoriali e tra questi e l'Ospedale, la settorialità delle risposte fornite da ogni servizio alle funzioni per cui è stato preposto senza la auspicabile integrazione con le potenzialità degli altri, la necessità da parte dell'utente a riconoscere il servizio deputato

alla soddisfazione dei propri bisogni, la staticità nei confronti della domanda sanitaria proveniente dal territorio, fanno sì che i 30 Medici di Medicina Generale (MMG) ed i 3 Pediatri di Libera Scelta (PLS) che ivi svolgono la loro attività professionale, siano individuati come il riferimento nell'erogazione dell'Assistenza Sanitaria. In sostanza questi ultimi vengono riconosciuti come gestori delle risorse affidategli, sempre più orientati al governo della domanda in linea con le recenti tensioni introdotte con i Dlgs 502/517.

Nel corso dell'ultimo quadrimestre del '99 e nel corrente anno, sono stati realizzati una serie di incontri informali con i MMG ed i PLS, durante i quali è stata rappresentata la volontà della Direzione Distrettuale di organizzare una serie di riunioni di studio che avessero come obiettivo la valorizzazione del ruolo dei MMG e dei PLS con l'introduzione di quei fermenti che possono consentire di intraprendere esperienze di aggregazione e di sperimentazione.

Durante questi incontri propedeutici è stata chiaramente percepita l'attenzione che gli operatori sanitari manifestano nei confronti dell'associazionismo medico e la propensione a lavorare per progetti.

L'obiettivo esplicito di questa serie di riunioni è stato, in primo luogo, quello di promuovere la cultura dell'associazionismo per creare e rafforzare i legami intercorrenti tra MMG/PLS e la complessiva organizzazione aziendale; in secondo luogo per realizzare una serie di linee guida per le patologie prevalenti del Distretto di Subiaco e di protocolli operativi cui aderire, onde invogliare un confronto tra medici e ridurre la variabilità dei comportamenti di fronte ad uno stesso bisogno sanitario, cercando di aumentare il consenso e l'adesione rispetto a pratiche suffragate da evidenze scientifiche.

Gli obiettivi generali di questa serie di incontri possono essere individuati nei seguenti punti:

- rottura dell'isolamento in cui attualmente operano i medici;
- sviluppo del senso di appartenenza Aziendale;
- stimolo sull'associazionismo medico;
- eliminazione delle differenze tra i medici e tra questi ed i Servizi Distrettuali;
- rimozione delle inerzie tra tutti gli attori del SSN le quali ritardano la tendenza al cambiamento;
- contributo all'integrazione tra MMG e PLS, Servizi Distrettuali, Ospedale;
- stimolo al dibattito culturale;
- riorganizzazione dell'offerta sul territorio fornendo un servizio di continuità oraria ambulatoriale e domiciliare (contenendo così il ricorso improprio al Pronto Soccorso del Presidio Ospedaliero di Subiaco);

- stimolo all'utilizzazione delle nuove tecnologie;
- razionalizzazione del ricorso al ricovero ospedaliero favorendo la dimissione protetta;
- sensibilizzazione e responsabilizzazione del medico sulle problematiche della spesa sanitaria e sull'appropriatezza delle prescrizioni, avendo come riferimento linee guida e percorsi diagnostico terapeutici;
- convergenza verso una omogeneità di comportamenti.

Gli obiettivi specifici di questa serie di incontri possono essere individuati nei seguenti punti:

- Costruzione di almeno tre team (Modello organizzativo di base, dei MMG e PLS) nei quali ogni aderente opera ancora individualmente nel proprio studio, con lo scopo di introdurre la cultura dell'associazionismo consentendo il dialogo e la condivisione di obiettivi; in questo caso devono essere coinvolti almeno il 50% dei medici del distretto;
- Costituzione di una Commissione Ospedale-Territorio individuata come strumento organizzativo per il coordinamento e l'integrazione tra ospedale e territorio, composta dal Direttore Sanitario Ospedaliero, dal Direttore del Distretto, dai Rappresentanti dei MMG e PLS, dai Primari Ospedalieri, dai responsabili dei Servizi Distrettuali. La funzione di questa Commissione è quella di elaborare linee guida, piani diagnostico terapeutici, piani d'intervento per A.D.I., HOME CARE; altre linee di indirizzo di contenuto tecnico professionale e di carattere organizzativo.
- Elaborazione di un progetto che veda coinvolti i MMG e i PLS che scaturisca dalla individuazione e dall'analisi di uno o più punti critici emergenti nell'erogazione dell'Assistenza Sanitaria.

Nel luglio 2000 la Direzione Generale della ASL RM/G ha inteso, in via temporanea e sperimentale, affidarmi la Direzione del Presidio Ospedaliero di Subiaco nell'intento di realizzare la maggiore integrazione possibile ed il miglior utilizzo delle risorse sanitarie afferenti al Distretto ed all'Ospedale sottolineando la necessità di integrare l'interno dell'Ospedale con l'esterno in uno sforzo di miglioramento continuo della qualità del servizio offerto al paziente/cliente con il coinvolgimento di tutti gli attori del S. S. N. e con l'obiettivo di realizzare un continuum terapeutico tra interno ed esterno dell'Ospedale.

Sebbene l'attività diagnostico-terapeutica più complessa si svolga all'interno dell'Ospedale, il ciclo ospedaliero è influenzato da eventi anteriori al ricovero. Ottimizzare la qualità del prodotto sanitario, con evidente riverbero sui costi diretti di gestione e sociali indiretti, dipenderà dalla fluidità della comunicazione, dal consenso e quindi dalla condivisione delle procedure più importanti che coinvolgono i MMG e gli ospedalieri. La qualità dei risultati diminuirà ed aumenterà la spesa in

qualsiasi momento si interromperà il percorso diagnostico-terapeutico. Basti pensare ad esami duplicati ed inefficaci, ai ricoveri inutili, protratti e/o ricorrenti, alla mancanza di revisione sull'uso dei farmaci.

Riorganizzare l'assetto sanitario territoriale con il superamento dell'idea tradizionale di Ospedale attraverso l'interazione attiva tra MMG e strutture di degenza permetterà la definizione di percorsi sanitari clinico-diagnostico-terapeutici realizzando così una ottimizzazione di risorse per definizione limitate.

L'acquisizione del concetto di salute come benessere fisico, mentale e relazionale, la constatazione che i problemi di salute sono complessi, fanno sì che si debba realizzare in tempi brevi una reale integrazione assistenziale tra territorio (MMG, PLS, Servizi distrettuali) ed Ospedale facendo in modo che quest'ultimo non sia più individuato solo nella sua connotazione negativa (quella di cura della malattia) ma che possa diventare un centro attivo nella promozione della salute. A ciò non potrà, in tempi altrettanto brevi, non seguire la necessaria integrazione con i Comuni, attraverso i loro Servizi Sociali, così come previsto dal D.L. 229/99 con il supporto delle associazioni di volontariato e delle famiglie.

Dott. Virgilio Troiani

*Dirigente Sanitario del P.O. di Subiaco
e del Distretto*

Carissimo Dott. Troiani,

Ti ringrazio per questa Tua lettera dalla quale emergono numerosi spunti da cui partire per migliorare il sistema di gestione della sanità nel Comprensorio di Subiaco.

Come Tu dici, il contesto geografico del Distretto rende difficile i collegamenti tra le varie strutture sanitarie sia per la popolazione che vi afferisce sia per gli operatori del SSN; proprio per questo, ancor più nel nostro territorio, è necessario fare in modo che il personale medico sia ospedaliero che extraospedaliero abbia frequenti occasioni di incontro, in cui vengano affrontati, con sincerità e spirito di collaborazione, i problemi che affliggono i rapporti tra struttura territoriale ed ospedaliera.

Consideriamo la diversa formazione del Medico di Medicina Generale e del Medico Ospedaliero: essa alcune volte rende complesso il rapporto tra singoli operatori con conseguenti difficoltà di operatività sul paziente che si trova ad essere gestito in modo diverso a seconda se viene ospedalizzato oppure seguito a domicilio dal MMG; è un po' come dire: "si lavora a compartimenti stagni". A tutto ciò consegue spesso anche un

aumento della spesa sanitaria.

Partendo proprio da queste problematiche è stata fondata la nostra Associazione ed uno degli scopi fondamentali è quello di favorire gli interscambi culturali tra le varie realtà sanitarie dell'alta valle dell'Aniene attraverso iniziative, come questa Rivista, incontri e convegni di aggiornamento alcuni dei quali sono già stati svolti ed altri avviati.

Sono d'accordo sull'associazionismo medico anche, e soprattutto, sull'incontro tra équipes mediche ospedaliere, proprio per, come Tu dici, integrarsi e rendere continui i percorsi diagnostico terapeutici con vantaggio sia per il paziente che per la riduzione della spesa sanitaria.

L'integrazione tra Ospedaliero e MMG nella pre e post-degenza è un punto fondamentale per migliorare la qualità nella nostra realtà sanitaria; non dimentichiamoci le tante richieste di esami incongrui, ripetuti inutilmente più volte sia in ambiente ospedaliero che extraospedaliero, le degenze inutili che potrebbero essere evitate semplicemente rapportando l'attività intra ed extraospedaliera.

Ben vengano quindi queste iniziative, ma solo con buon senso e spirito di collaborazione da parte di tutti gli operatori si potrà raggiungere quel "continuum" di cui ha molto bisogno il MALATO ma anche la cassa della nostra ASL.

Ti auguro un buon lavoro e Ti porgo cordiali saluti.

Massimo Marci

DRG, ETICA ED ECONOMIA

Nonis M.
Guglietta B.
Azienda USL Roma G
00019 Tivoli

Relazione tenuta al Seminario
di studio
"Il medico ad un bivio? Etica ed
Economia nella Pratica Clinica"
Subiaco, 4 Marzo 2000

Corrispondenza:
Dott. Marino Nonis
Direzione Generale
Azienda USL RM/G
Via Tiburtina, 22/A
00019 Tivoli

DRG, ETHICS AND ECONOMY

SUMMARY

Since D.Lgs.502/92 and its modifications were introduced in Italy, the National Health Service has been deeply modified. In particular, the systems for payment are changed: the payment system pro-capite to reimburse USL and a prospective payment system to reimburse hospitals.

In particular, the new system for hospital reimbursement is the Diagnosis-Related Group (DRG) System, which depends on physicians diagnoses and complications. The idea is to use casemix classification to manage hospitals services and to measure hospital production in order to contain spiralling costs. This new system offers a unique opportunity for the development of novel approaches to quality assurance.

This paper focuses on ethical problems related to the DRG system: equity in source distribution and opportunities of health according to needs of population, as reported in the Italian National Health Planning 1998-2000 and in the Regional Health Programme of Lazio 2000-2002.

Key words: DRG, equity, ethical problem.

INTRODUZIONE

A partire dal 1992, anno di introduzione del Decreto Legislativo n° 502 ("Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n° 421") (Fig. 1), lo scenario del Sistema Sanitario italiano si è profondamente modificato. Il Decreto pone le basi per la definizione del nuovo sistema di finanziamento caratterizzato dall'identificazione delle prestazioni sanitarie, dalla formulazione del relativo tariffario e dal principio del finanziamento pro capite alle USL, cui segue il pagamento da parte delle stesse delle prestazioni sanitarie alle strutture ospedaliere che le erogano (1).

Le Aziende USL hanno il compito di assicurare ai cittadini l'erogazione delle prestazioni sanitarie avvalendosi oltre che dei presidi pubblici anche dei privati, tramite rapporti basati sul pagamento di un corrispettivo predeterminato a fronte della prestazione resa.

Vi è, dunque, la compresenza nel SSN di un duplice sistema di

Il sistema di classificazione dei ricoveri per DRG/ROD è stato scelto in Italia per il pagamento a prestazione dell'attività di degenza ospedaliera da 1° gennaio 1995.

In questa sede si offrono alcune riflessioni di carattere generale, con particolare riguardo agli aspetti etici ed economici.

Fig. 1

finanziamento: per quota capitaria in relazione alla popolazione residente, per quanto riguarda i trasferimenti finanziari dal livello centrale alle Regioni e da queste alle Aziende USL; per prestazione erogata a livello locale, fra Regione e Aziende USL da una parte e i servizi impegnati nella produzione dell'assistenza dall'altra (2).

Tale diversità nel sistema di finanziamento è legata sostanzialmente alla differenziazione dei compiti che si è voluta attribuire ai committenti (Regioni e Aziende USL), e ai produttori di servizi sanitari (Aziende Ospedaliere e altri enti pubblici e privati del SSN) (Fig. 2).

In tale scenario si inseriscono anche elementi quali un maggiore decentramento di poteri e responsabilità alle Regioni e di conseguenza alle ASL, l'attribuzione al cittadino della piena libertà di scelta delle strutture, pubbliche o private, ove soddisfare i propri bisogni di salute, l'attribuzione di livelli di autonomia e responsabilità economica anche alle singole strutture sanitarie ed in particolare alla componente medica. Il sistema di

NUOVO SISTEMA DI FINANZIAMENTO



Fig. 2

finanziamento introdotto prevede che il pagamento a prestazione per alcune tipologie di attività (ricoveri ospedalieri, attività ambulatoriale e recentemente anche di Pronto Soccorso nella Regione Lazio) venga comunque bilanciato dalla presenza di altre modalità di finanziamento per alcune funzioni definite "strategiche" quali ad esempio le attività di formazione e ricerca, i programmi per la prevenzione, per i trapianti e le terapie intensive, che attingono ad un fondo specifico (Fig. 3).

Le ASL, per assicurare i livelli essenziali e uniformi di assistenza (art.1 D.Lgs.229/99 "Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale") alla popolazione residente nel loro ambito territoriale, ricevono i finanziamenti necessari a svolgere la loro funzione di committenza in base alla quota capitaria (circa £ 1.904.000 per l'anno 2000, come stabilito dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2000) (Fig. 4). Tale funzione è rivolta innanzitutto a garantire equità orizzontale, nel senso di finanziamenti uguali per necessità simili, e verticale, vale a dire finanziamenti differenziati per necessità diverse.

Si tratta dunque, di una profonda trasformazione nella struttura e nel modello di funzionamento del sistema sanitario italiano. Tale esigenza di innovazione trae origine da varie situazioni, prima fra tutte i costi crescenti in sanità, legati ad una serie di motivi convergenti, quali le modificazioni demografiche, lo sviluppo della tecnologia e una maggiore sensibilità dei cittadini verso tutto ciò che riguarda la salute e la sua tutela.

SISTEMA DI FINANZIAMENTO DEGLI OSPEDALI (funzione di degenza)

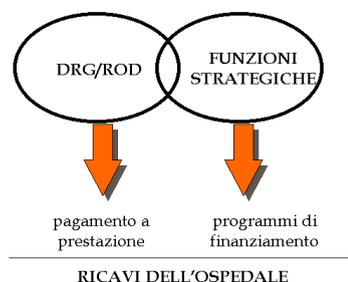


Fig. 3

SIGNIFICATO DEL PAGAMENTO A PRESTAZIONE

Il nuovo sistema di pagamento a prestazione non è lo strumento adeguato per definire l'ammontare del finanziamento per l'assistenza ospedaliera (budget).

Questa resta di necessità una scelta di politica sanitaria, che deve considerare anche l'efficienza allocativa della ripartizione del finanziamento totale fra i diversi livelli di assistenza previsti nell'ambito del finanziamento per quota capitaria associato ai livelli essenziali e uniformi di assistenza (D.Lgs.229/99 - PSN 1998-2000)

Fig. 4

Il sistema introdotto prevede la compresenza di un potere regolatore centrale¹, in grado di mantenere il controllo sulla spesa sanitaria, garantendo l'equità di accesso a livelli uniformi di servizi, accanto allo sviluppo di una competizione fra strutture erogatrici, con l'intento di promuovere l'efficienza operativa nella produzione dei servizi sanitari e di elevare la qualità delle prestazioni rese.

RIFERIMENTI NORMATIVI

Il quadro normativo (Fig. 5) attraverso il quale si è giunti all'attuale configurazione del sistema di finanziamento è caratterizzato da alcune tappe fondamentali prima di arrivare al già citato D. Lgs. 229/99:

1. DM Sanità 15.4.94: affida alle Regioni e Province Autonome il compito di determinare in via preventiva le proprie tariffe in base al costo standard di produzione determinato sui costi rilevati presso un campione di soggetti erogatori

RIFERIMENTI NORMATIVI PRINCIPALI

- DM Sanità 15.4.94
- DL 603/94
- DM Sanità 14.12.94
- Legge 724/94
- Linee Guida 1/95
- Legge 549/95
- DM Sanità 30.6.97

Fig. 5

pubblici e privati. Nel costo standard di produzione della prestazione compaiono il costo del personale direttamente impiegato, quello dei

materiali consumati, delle apparecchiature utilizzate (manutenzione, ammortamento) e i costi generali dell'unità produttiva distribuiti proporzionalmente fra tutte le prestazioni prodotte: voci che dovevano poi essere valorizzate in base ai prezzi unitari medi d'acquisto riferiti all'ultimo anno e alle eventuali variazioni attese in ragione del tasso di inflazione programmato;

2. D.L. 603/94: anticipa al 1° gennaio 1995 l'introduzione delle tariffe per la sola assistenza ospedaliera;
3. DM Sanità 14.12.94: fornisce l'elenco delle tariffe "massime" per prestazione che le Regioni dovevano applicare, in attesa di emanare propri provvedimenti in materia, a partire dal 1° gennaio '95;
4. Legge 724/94 (Finanziaria '95): determina la cessazione dei rapporti convenzionali e l'avvento del nuovo sistema, sancendo la libera scelta dell'assistito e l'accreditamento automatico degli ex convenzionati;
5. Linee Guida 1/95: chiariscono che le Regioni possono articolare le tariffe per tipologia di erogatori, volumi di prestazioni ecc., prevedendo anche un sistema di regressione tariffaria in relazione al volume di prestazioni erogate per contenere l'andamento della spesa ospedaliera;
6. Legge 549/95 (Finanziaria '96): stabilisce che in fase di prima applicazione le Regioni possono fissare il livello massimo delle tariffe entro un intervallo di variazione compreso fra le tariffe individuate dai decreti e una riduzione di tale valore non superiore al 20%;
7. DM Sanità 30.6.97: aggiorna le tariffe fissate dal DM 14.12.94 e i pesi del DM 15.4.94.

IL SISTEMA DI REMUNERAZIONE PROSPETTICA (DRG/ROD)

Il sistema scelto per la remunerazione degli episodi di ricovero è il DRG/ROD (10° versione HCFA).

Le misure di case-mix basate su gruppi iso-risorse si fondano sull'assunzione della possibilità di individuare un livello di specificazione della diagnosi clinica che descriva il profilo dell'assistenza prestata e quindi anche la quantità di risorse utilizzate durante il ricovero ed in ultima analisi i costi di produzione dell'assistenza (3).

Obiettivo generale dei DRGs è individuare categorie di pazienti che possono essere definite a

SISTEMA DRG/ROD

Esaustività ed esclusività delle categorie

I DRG rappresentano categorie esaustive e mutualmente esclusive.

Ciò significa che ogni ricovero può essere assegnato ad uno (ed uno solo) dei 489 DRG.

Se l'algoritmo di assegnazione risente di "forzature" legate alla validazione statistica, bisogna ricordare che il ruolo della DIAGNOSI PRINCIPALE DI DIMISSIONE e del codice di intervento chirurgico modificano sostanzialmente la CULTURA del ricovero e con essa RESPONSABILITA' e COMPETENZA del medico ospedaliero.

Fig. 6

partire da informazioni cliniche e demografiche routinariamente disponibili attraverso la Scheda di Dimissione Ospedaliera, che siano mutuamente esclusive ed esaustive, in numero sufficientemente limitato da poter essere gestibile, omogenee rispetto alla quantità di risorse consumate durante il ricovero e clinicamente significative (Fig. 6). Ciascun dimesso viene attribuito a uno specifico DRG da un software di attribuzione (DRG Grouper) che, fra le informazioni contenute nella scheda di Dimissione, utilizza sempre quelle relative alla Diagnosi Principale e agli eventuali

interventi chirurgici e procedure che richiedono l'uso della sala operatoria (Operating Room Procedures - OR Proc.) e, quando richieste dai criteri di classificazione, le informazioni relative a sesso, età, caratteristiche di dimissione e diagnosi secondarie, se presenti (Fig. 7).

POTENZIALITÀ E LIMITI DELL'APPLICAZIONE DRGs NEL SISTEMA ITALIANO

La tariffa associata a ciascuno dei 489 DRG si riferisce al costo medio dell'assistenza per tutti i pazienti attribuiti allo stesso DRG, con l'assunzione implicita che i ricoveri caratterizzati da alti costi assistenziali vengano compensati dai ricoveri a più basso costo.

La variabilità intorno al valore medio può essere legata essenzialmente a due fattori: caratteristiche cliniche e socio-demografiche dei pazienti (complessità della casistica) e efficienza operativa e qualità dell'assistenza (Figg. 8,9,10).

Mentre la prima fonte di variabilità³ può essere legittimamente considerata un limite del sistema di classificazione, la seconda rappresenta l'obiettivo rispetto al quale il sistema è stato sviluppato, in quanto esprime una variabilità nella quantità e/o nel

DEFINIZIONE DEI GRUPPI

Struttura tipica di una categoria diagnostica principale standard

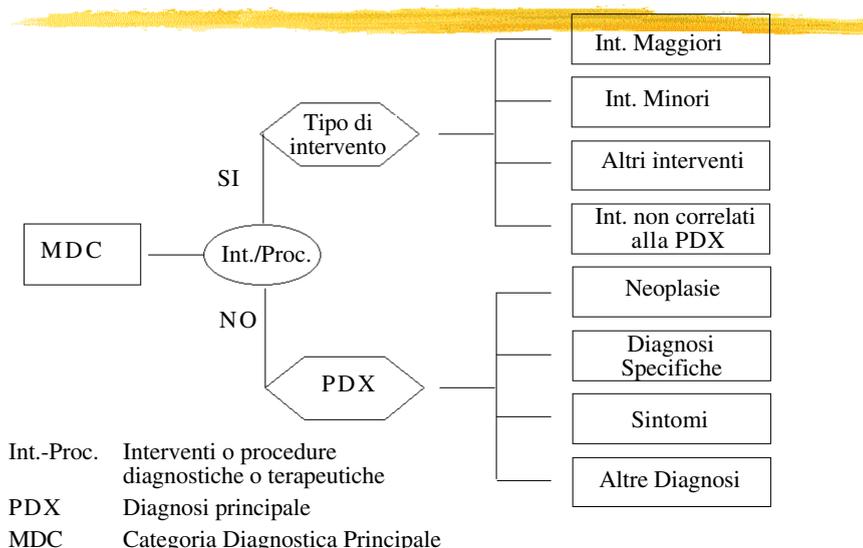


Fig. 7

POTENZIALI INIQUITÀ DEL SISTEMA DI PAGAMENTO ASSOCIATO ALLA VARIABILITÀ RESIDUA INTRA-DRG

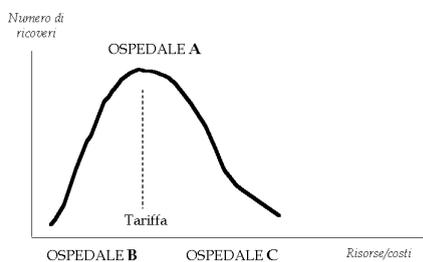


Fig. 8

tipo di risorse impiegate dovuta all'efficienza operativa e alle scelte assistenziali dei diversi ospedali, a parità di complessità della casistica.

Un sistema di finanziamento basato sui DRG si definisce equo in base alla sua capacità di remunerare in modo eguale problemi clinici di complessità assistenziale simile, lasciando invece ciascun ospedale esposto ad un rischio finanziario derivante dalle proprie eventuali inefficienze operative o da un uso clinicamente inappropriato delle risorse assistenziali.

Il punto di riferimento dell'ospedale quindi si sposta, in un'ottica equitativa, dalla persona all'episodio di cura, che diviene il processo da studiare, da rendere contemporaneamente efficace ed efficiente.

Il sistema di pagamento adottato ha come diretta conseguenza una spinta all'efficienza operativa (dati del Ministero della Sanità: riduzione della degenza media relativa alle strutture pubbliche da 7,5 nel 1996 a 7,2 nel 1997; aumento del numero di schede di

Distribuzione della durata media di degenza in giorni nei reparti di chirurgia generale degli ospedali della Regione Emilia Romagna per il DRG 162: Interventi per ernia inguinale o femorale, senza CC, età >17 aa.

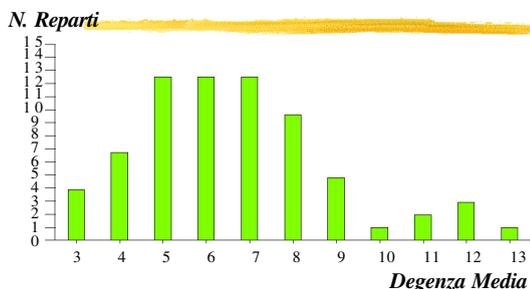


Fig. 10

SISTEMA DRG/ROD

Distribuzione del rischio finanziario

Le conseguenze immediate del pagamento a prestazione sono evidenti:

- aumento del numero di prestazioni
- imposizione di un tetto esterno, noto in anticipo (*prospective payment system*) ai costi sostenuti per quella determinata tipologia di ricovero.

Il primo fattore è un rischio per il committente (regione e ausl), il secondo per l'erogatore.

ESEMPIO: distribuzione della degenza per il DRG 162 in Emilia Romagna.

La reazione allo stato attuale è largamente imprevedibile.

Fig. 9

dimissione ospedaliera pari al 9,8% nel 1997 rispetto all'anno precedente) che rappresenta un rischio per il committente (Regione e ASL). Per contro, la presenza di un tetto di spesa imposto dalle disponibilità finanziarie dell'unico pagatore (quota capitaria della ASL) porta ad un bilanciamento, costituendo un rischio per l'erogatore.

La presenza di tali rischi, essenzialmente di natura finanziaria, può incentivare comportamenti "virtuosi" e/o comportamenti "perversi". La presenza comunque di elementi incentivanti che possono rappresentare dei vincoli ma anche delle opportunità per il sistema nel suo complesso, rappresenta comunque un tentativo di rilancio.

È necessario quindi che il sistema attui la prevenzione dei rischi e la promozione delle opportunità insite nelle modalità di finanziamento attraverso un sistema di controllo, che rappresenta una componente fondamentale ed anche indispensabile per ogni sistema di finanziamento.

Da parte dell'erogatore in particolare, il passaggio da un sistema di finanziamento sulla base dei fattori produttivi ad un sistema di remunerazione del prodotto può stimolare una trasformazione strutturale, organizzativa e dei profili di cura (comportamento "virtuoso") al fine di massimizzare l'efficienza senza rinunciare all'efficacia.

Per altri versi, la conseguenza potrebbe essere il tentativo di neutralizzare il rischio finanziario attraverso un aumento improprio dei ricavi e/o una riduzione dei costi di produzione, a scapito della qualità dell'assistenza (dimissioni troppo precoci; selezione della casistica caratterizzata da tariffa superiore al costo marginale di produzione;

frazionamento del profilo di cura; manipolazione della scheda di dimissione).

La tentazione del committente potrebbe essere il contenimento della spesa "a tutti i costi", senza tener conto delle reali esigenze della popolazione residente e dell'efficacia complessiva dell'azione sanitaria. Tale tipo di atteggiamento andrebbe di fatto contro quello che è invece il "patto di solidarietà" per la salute dei cittadini stipulato attraverso il Piano Sanitario Nazionale 1994-96 e il recente 1998-2000, che ha come punti forti: rafforzare l'autonomia decisionale degli utenti, promuovere l'uso appropriato dei servizi sanitari, ridurre le disuguaglianze nei confronti della salute, favorire comportamenti e stili di vita per la salute, contrastare le patologie più importanti, aiutare a convivere attivamente con la cronicità, percorrere le strade dell'integrazione socio-sanitaria, rilanciare la ricerca, investire nelle risorse umane e nella qualità del sistema.

In tal senso la proposta di Piano Sanitario Regionale 2000-02 formulata dall'Assessorato alla Salvaguardia e Cura della Salute della Regione Lazio può rappresentare un esempio di come il sistema di remunerazione prospettica delle prestazioni possa essere utilizzato per promuovere la qualità, l'appropriatezza e l'equità delle prestazioni, nell'ambito delle compatibilità economiche determinate dalle risorse disponibili.

Nella sezione relativa ai "temi dell'offerta di servizi e prestazioni" viene esplicitato il sistema, già in vigore dal 1999, di remunerazione dei soggetti erogatori sulla base della classe di appartenenza e della quantità programmata di prestazioni (QP) per singolo DRG. Una volta determinata l'appartenenza di ciascun soggetto ad una determinata classe e stabiliti i volumi massimi che ogni classe è chiamata ad erogare ai cittadini della regione, i soggetti vengono remunerati al valore massimo della tariffa specifica della loro classe a patto che i tetti prefissati non vengano superati. In questo modo la programmazione della quantità di prestazioni per DRG e per classe diventa uno strumento esplicito di prioritarizzazione, andando ad incentivare prestazioni appropriate e di qualità e disincentivare prestazioni inappropriate ed inefficaci per le quali si determini un eccesso di offerta.

Altra importante scelta organizzativa del committente potrebbe essere la ricerca di soluzioni organizzative alternative ai ricoveri ospedalieri quali le Unità di trattamento domiciliare, le strutture di lungodegenza e quelle residenziali per le quali peraltro non esiste un sistema di classificazione "adeguato".

CONCLUSIONI

Ad una prima analisi potrebbe sembrare che l'unica priorità del nuovo sistema sia il contenimento della spesa. Numerosi sono invece gli spunti di riflessione che si possono trarre da un esame più puntuale (Fig. 11).

Un sistema di finanziamento basato sui fattori di produzione e caratterizzato dal pagamento indiscriminato di ciò che si è utilizzato indipendentemente da quello che si è prodotto, permette inizialmente di "dare tutto a tutti". Tale situazione può dare l'illusione di un sistema equo e accessibile a tutti. Un scenario simile porta invece a inevitabili sprechi e ad una mancanza di controllo su come vengono impiegate le risorse distribuite.

Una situazione di "limitatezza" delle risorse disponibili porta naturalmente con sé la necessità dell'efficienza, vale a dire che dalle risorse si ottengano i migliori risultati possibili. Un sistema efficiente riducendo gli sprechi, garantisce un'allocazione di risorse più congrua e soprattutto permette di garantire equità nell'accesso alle prestazioni.

Il DRG rappresenta un sistema che stimola l'efficienza produttiva in quanto identificando classi

SISTEMA DRG/ROD

Sviluppi

I cenni precedenti non esauriscono la problematica specifica dell'applicazione dei DRG ma rappresentano punti nodali a cui vanno aggiunti:

- valutazione dell'impatto sulla qualità dell'assistenza
- validazione del sistema ed eventuali correttivi
- uso e valutazione di sistemi "complementari" che tengano conto della variabile "gravità di malattia" (*Disease Staging e APR-DRG*)
- valutazione specifica di alcune aree "critiche" (esempio: psichiatria, pediatria e neonatologia, malattie infettive...)

Fig. 11

di pazienti con simili caratteristiche cliniche e simili processi di cura, permette di valutare e paragonare la performance ospedaliera e di ridurre al minimo gli eventuali sprechi evidenziati. Il sistema inoltre pone -o meglio fa in modo che venga posta - l'attenzione sul "prodotto" dell'ospedale, cioè su quell'insieme di beni e servizi considerati appropriati alla diagnosi e al trattamento di un paziente. Tale impostazione permette di focalizzare l'attenzione e di ripensare al processo che porta un cittadino, portatore di un problema, di una malattia, ad esprimere il proprio bisogno di salute e a rivolgersi all'ospedale. Allo stesso tempo stimola una riflessione da parte dei medici e degli altri professionisti in merito alle decisioni e alle conseguenti azioni che vengono messe in opera per rispondere a tali richieste.

Applicare un sistema caratterizzato da categorie predefinite vuol dire anche, nonostante le peculiarità di ogni singolo individuo, standardizzare le procedure di valutazione e gestione dei pazienti ricoverati. Tutto ciò ha come conseguenza la rimozione di eventuali ostacoli all'accessibilità dei

servizi, soprattutto per quanto riguarda le fasce di popolazione più disagiate. Ed è proprio in quest'ottica di equità intesa come giusta distribuzione delle risorse e delle opportunità di salute rispetto ai bisogni (vd Piano Sanitario Regionale) che si inserisce l'etica di un sistema in cui è stato scelto come modello di finanziamento il DRG.

RIFERIMENTI LEGISLATIVI

1. DD.LLgs. 502/92 e 517/93.
2. DM Sanità 15.4.94.
3. D.L. 603/94.
4. DM Sanità 14.12.94.
5. Legge 724/94.
6. Linee Guida 1/95.
7. Legge 549/95.
8. DM Sanità 30.6.97.
9. D.Lgs. 229/99.
10. Piano Sanitario Nazionale 1994-1996.
11. Piano Sanitario Nazionale 1998-2000.
12. Proposta del Piano Sanitario Regionale del triennio 2000-02 – Regione Lazio.

BIBLIOGRAFIA

1. NONIS M.: La scheda di dimissione ospedaliera. Il Pensiero Scientifico, Roma, 1997.
2. OLLA G., PAVAN A: Il management nell'azienda sanitaria. Giofrè editore, 1996.
3. TARONI F.: DRG/ROD e nuovo sistema di finanziamento degli ospedali. Il Pensiero Scientifico, Roma, 1996.

LA VALUTAZIONE CLINICA DEL PROFILO ANTICORPALE NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

LES: THE CLINICAL EVALUATION OF CIRCULATING AUTOANTIBODIES

Brundisini B.

Unità Operativa di Medicina
Interna, Ospedale "A. Angelucci"
ASL RM/G, Subiaco

SUMMARY

SLE shows several variable title autoantibodies directed against nuclear or cytoplasmatic portions of certain organs and also against nonorganospecific structures.

In SLE a good interpretation of results of the antibody profile allows us to improve the diagnosis and the differential diagnosis of the connective tissue diseases. In these diseases, more then in other, each test has not absolute diagnostic importance, but it must be evaluated considering the significativity and specificity rate, at the some time as other tests and in the clinic prospective.

Key words: SLE, antinuclear antibodies, tests.

INTRODUZIONE

Il Lupus è quella che, tra le malattie dei tessuti connettivi, presenta il più elevato grado di disordine immunologico e la partecipazione di vari organi ed apparati con livelli e modalità diverse di coinvolgimento. Il suo decorso clinico è caratterizzato dall'irregolare alternarsi di remissioni e riacacerbazioni lungo un percorso nella maggior parte dei casi inesorabilmente evolutivo verso una prognosi infausta (1). Da ciò nasce la necessità di elaborare criteri clinici e di laboratorio al fine di:

- definire la diagnosi
- valutare l'attività della malattia
- valutare il danno organico

Si comprende pertanto l'importanza di una corretta interpretazione e valutazione dei molteplici esami di laboratorio che non sono, come invece avviene per altri esami, marcatori univoci di malattia.

La presenza di una molteplicità di autoanticorpi nel LES ha una duplice origine:

1. Attivazione antigene-guidata
2. Produzione policlonale linfocitaria

In termini generali gli autoanticorpi possono essere distinti in

Corrispondenza:
Bruno Brundisini
U.O. di Medicina Interna
Ospedale "A. Angelucci"
Loc. Colle Cisterna
00028 Subiaco
Tel. 07748111

quattro categorie a seconda che siano rivolti contro:

- a. strutture nucleari
- b. costituenti citoplasmatici o RNA
- c. antigeni sierici
- d. elementi figurati del sangue

Convenzionalmente col termine "profilo anticorpale" si intendono gli autoanticorpi dei primi due gruppi (2), diretti cioè contro strutture nucleari o citoplasmatiche o RNA che hanno una specificità per la malattia maggiore rispetto a quelli degli ultimi due gruppi.

Questi ultimi comprendono:

- Anticorpi antieritrociti (soprattutto della classe delle IgG).
- Anticorpi anti linfociti o anti granulociti.
- Anticorpi antiplastrine.
- Anticorpi antifosfolipidi.
- Anticorpi antieritropoietina.
- Anticorpi diretti contro cellule parenchimali di organi ed apparati.

Si tratta di autoanticorpi presenti in altre malattie caratterizzate anch'esse da disordini immunologici non di tipo connettivico, che potremmo definire (con larga approssimazione per alcune) organospecifiche, quali appunto l'anemia emolitica autoimmune o la trombocitopenia da autoanticorpi, o la tiroidite di Hashimoto o la Sindrome di Sjögren. Gli anticorpi antieritropoietina sono responsabili di alcune forme di anemia del LES (3).

La presenza di questi pattern anticorpali organospecifici nel LES ed in altre malattie dei tessuti connettivi starebbe ad indicare, o l'esistenza di sindromi da sovrapposizione o di confine, oppure la partecipazione al LES di espressioni clinico-laboratoristiche di altre malattie aventi un comune substrato autoimmune. L'interpretazione di questi dati nell'uno o nell'altro senso, a prescindere dagli assunti teorici cui rimandano, va effettuata in rapporto alla dimensione del fenomeno.

Il ruolo patogenetico degli autoanticorpi nel LES è ancora oggetto di discussione; gli autoanticorpi o molti di essi potrebbero rappresentare solo un effetto collaterale di un disordine immunologico, senza entrare direttamente nelle sequenze patogenetiche della malattia. La ragione principale che induce a credere che essi siano un epifenomeno e non siano responsabili del danno tissutale sta nella distribuzione prevalentemente intracellulare degli antigeni.

Le gravi manifestazioni sistemiche della malattia presuppongono invece una esposizione ubiquitaria dell'antigene capace di determinare la reazione con l'anticorpo e quindi il danno cellulare. In queste malattie il danno ai tessuti precederebbe l'esposizione dell'antigene che avverrebbe dopo la distruzione della cellula innescando quindi la reazione con l'anticorpo (4).

D'altra parte la correlazione tra gravità clinica e titoli anticorpali potrebbe configurarsi anch'essa nei termini di un'attivazione anticorpale dopo l'esposizione degli antigeni avvenuta a causa del danno cellulare e non viceversa. A sostegno della centralità del ruolo patogenetico degli anticorpi è stata proposta l'esistenza in superficie di strutture aventi epitopi in comune con gli antigeni endocellulari. È stato peraltro dimostrato che alcuni *subset* di anticorpi anti nDNA di classe IgG hanno un significato prognostico sfavorevole sulla malattia in particolare per la glomerulonefrite. Essi avendo elevata affinità per il DNA nativo formano immunocomplessi in circolo o in situ a livello renale.

GLI ANTICORPI CONTRO ANTIGENI NUCLEARI

Gli anticorpi contro antigeni nucleari (ANA), in senso lato, sebbene caratteristici del LES sono presenti anche in altre malattie autoimmuni ed a basso titolo in alcune condizioni caratterizzate da attivazione immunologica (Tab. 1). Essi appartengono in genere alla classe delle IgG e si distinguono in due gruppi:

1. Anticorpi che reagiscono contro antigeni nucleari insolubili, cioè non estraibili in soluzione salina (Ab anti DNA, Ab anti centromero)
2. Anticorpi che reagiscono contro antigeni nucleari solubili (detti ENA: Extractable Nuclear Antigen) (Tab. 2).

Vi sono varie tecniche impiegate per la determinazione degli anticorpi antinucleo quali RIA, ELISA, Immunodiffusione, Immunoblotting, ma la più diffusa è l'Immunofluorescenza Indiretta (IFI) (5)

Per l'IFI si impiega come substrato una sezione criostatica di tessuto (tiroide, rene o fegato) o materiale contenente elementi nucleari contro cui

Tab. 1 – Malattie e altre condizioni che possono presentare positività degli ANA

- Lupus Eritematoso Sistemico (LES)
- Lupus Eritematoso Discoide (LED)
- Sclerosi Sistemica Progressiva (SSP)
- Polimiosite/Dermatomiosite (PM/DM)
- Connettivite Mista (MCTD)
- Sindrome di Sjogren (SS)
- Artrite Reumatoide (AR)
- Artrite Cronica Giovanile ANA pos. (ACG)
- Epatite Cronica Attiva (ECA)
- Endocardite Infettiva Subacuta
- Infezioni virali (specie da EBV)
- Popolazione normale (5%, soprattutto anziani)

viene cimentato il siero in esame. Dopo lavaggio ed incubazione con antisiero antimmunoglobuline umane coniugato con isotiocianato di fluoresceina quale evidenziatore, la presenza di autoanticorpi viene effettuata al microscopio a fluorescenza. L'ANA test su cellule HEP-2 è un test di screening che ha un elevato valore predittivo negativo, ma scarso valore predittivo se positivo (6) (v. oltre). Esso infatti è positivo nel 95% dei casi di LES ma anche in moltissime altre malattie, se pur con percentuali più basse.

Molto più specifici del LES sono invece gli anticorpi anti nDNA, identificati mediante IFI su *Crithidia Luciliae* e presenti dal 70% al 100% dei casi di LES (con aumento del titolo in fase attiva) e solo in pochi casi di altre malattie quali ECA, Uveite, Sindrome di Sjogreen, Lupus da Idrolazina (7).

Anche gli anticorpi anti ssDNA (a singola elica) sono presenti nel LES, nel 30-70% dei casi, ma

Tab. 2 – Anticorpi che reagiscono contro antigeni nucleari solubili (ENA)

Tipo	Sigla
1) Anti proteine istoniche	H2A, H2B, H3, H4
2) Anti proteine non istoniche:	
Anti Sm	Sm
Anti small Nuclear Ribonucleoprotein	snRNP
Anti S. Sjögren A	SSA/Ro
“ “ “ B	SSB/La
“ “ “ C	SSC/RANA
Anti centromero	Centromero
Anti sclerodermico 70	Scl 70
Anti polimiosite 1	PM-1
	Jo-1

anche nell'Artrite Reumatoide, nell'Epatite Cronica Autoimmune e nella Cirrosi Biliare Primitiva. Essi possono coesistere con gli anticorpi anti nDNA e salire come questi, ma meno specificamente, nelle fasi di riacutizzazione. Nei casi di LES ANA-negativi possono essere presenti gli anticorpi anti ssDNA.

GLI ANTICORPI ANTI snRNP (small nuclear Ribonucleoprotein)

Sono anticorpi diretti contro Ribonucleoproteine di piccole dimensioni costituite da specifiche sequenze di RNA nucleare denominate U1, U2, U3, U5, U6, associate con varie combinazioni a 8 proteine denominate dalla A alla G. Queste strutture nucleoproteiche hanno un ruolo fondamentale all'hnRNA (RNA eteronucleare). Quest'ultimo ha una sequenza nucleotidica complementare al DNA e contiene quindi introni (sequenze non codificanti) che ad opera delle snRNP vengono eliminate nella trascrizione del mRNA che contiene solo la trascrizioni di esoni (sequenze codificanti). Gli antigeni contro cui si dirigono gli anticorpi anti snRNP sono situati nel complesso composto dalla RNPU1 associato a proteine A e C. Gli anticorpi anti snRNP (small nuclear Ribonucleoprotein) interferendo con la sintesi proteica bloccano le cellule in una fase del ciclo tra S e G2. Questi anticorpi penetrano all'interno della cellula legandosi al recettore per l'Fc delle IgG. I linfociti T_H9, in cui è presente questo recettore vengono bloccati, venendo quindi meno la loro attività regolatrice sulla proliferazione policlonale dei linfociti B (8).

La presenza di questi anticorpi è osservata in circa il 35% dei casi di LES e non è specifica (9). Questo anticorpo è invece presente ad alto titolo nella Connettivite Mista, senza presentare oscillazioni significative in rapporto alle fasi di riacutizzazioni della malattia. Nel LES si associa significativamente al fenomeno di Raynaud e a bassa incidenza di glomerulonefrite.

Invece gli anticorpi anti Sm sono considerati molto specifici del LES (v. oltre) ma la loro frequenza nella malattia è bassa, aggirandosi intorno al 20%.

Sono anch'essi diretti contro ribonucleoproteine a basso peso molecolare, con componenti proteiche

B/B', D, E, F associate in vario modo all'U1 RNA. Essi non riconoscono invece le proteine A e C che, come abbiamo visto, sono identificate dagli anticorpi anti snRNP propriamente detti. Poichè questi ultimi reagiscono spesso anche contro proteine B/B', la positività degli antiSm si identifica nella maggior parte dei casi con la reattività anti D (meno frequentemente E o F) ed è di regola associata alla positività anti snRNP.

Nel LES sono presenti anche altri anticorpi anti ENA, quali gli anti Ro/SSA nel 30% dei casi anche senza Sindrome di Sjogren e gli anti La/SSB nel 10% dei casi ANA positivi.

Tali anticorpi sono diretti contro piccole ribonucleoproteine composte da almeno due antigeni polipeptidici legati ad un gruppo di piccoli RNA detti Y1-Y5. Gli anticorpi anti SSA/Ro pur non essendo specifici di LES, sono molto utili per la diagnosi di questa malattia nei pazienti ANA negativi. Essi inoltre avrebbero un elevato valore predittivo di malattia in pazienti ANA positivi ed anti DNA negativi. Gli antiRo nel LES si associano spesso a manifestazioni cutanee fotosensibili: in questi pazienti sono stati rinvenuti anche sulla superficie dei cheratinociti (10). Compaiono con elevata frequenza anche nella sindrome di Sjögren secondaria, nella porpora ipergammaglobulinemica, nel deficit congenito del C2 o C4 e hanno una azione neutropenizzante (11). Il sistema antigenico SSA/SSB è responsabile del blocco atrioventricolare congenito nei figli di madri affette da LES (Lupus neonatale), in conseguenza del passaggio transplacentale attivo (mediato da recettori) di questi anticorpi (12). Non tutti i figli di madri positive per gli anticorpi anti SSA/SSB contraggono il difetto, la cui insorgenza sembrerebbe associata significativamente ad alcune sequenze alplotipiche del sistema HLA (A1/B8/DR3) e al concomitare di fattori infettivi, non avendo una concordanza piena nemmeno nei gemelli omozigoti o solo HLA identici (13).

Notevole importanza clinica hanno assunto recentemente gli anticorpi diretti contro antigeni ribosomiali P0, P1 e P2 che pur osservandosi solo nel 15% dei casi, si associano strettamente con manifestazioni neurologiche (epilessia) o psichiatriche (psicosi) (14).

ALCUNE CONSIDERAZIONI

In merito alla corretta interpretazione dei test atti ad individuare il profilo anticorpale nel LES, sebbene l'argomento sia assai complesso, mi sembra opportuno sottolineare alcuni punti:

1. A prescindere dal ruolo patogenetico centrale o parziale (limitato solo ad alcune manifestazioni cliniche) svolto dagli autoanticorpi nel LES, o dal loro essere un semplice fenomeno di accompagnamento, è indubbio che i test di laboratorio hanno notevole importanza nella diagnosi del LES come tale e nella classificazione delle varie forme cliniche. Ciò soprattutto per una malattia che essendo molto variabile nelle sue modalità di presentazione clinica, richiede per la diagnosi precisi protocolli. La rapida evoluzione della ricerca immunologica, unitamente al diversificarsi di molteplici *subset* clinici e sindromici nell'ambito delle connettiviti maggiori, ha fatto sì che la diagnosi differenziale di molte malattie autoimmuni sia oggi affidata essenzialmente all'interpretazione dei dati di laboratorio.
2. La semplice informazione sul risultato di questi test può indurre in errore se non lo si interpreta considerandone la sensibilità, la specificità e la prevalenza della malattia (15). Consideriamo la tabella 3. In termini statistici la sensibilità è la probabilità che un test risulti positivo quando è presente la malattia (A/A+B) e la specificità è la probabilità che il test risulti negativo quando è assente la malattia (D/C+D). Il valore predittivo positivo, cui abbiamo fatto cenno in precedenza, è la probabilità che la malattia sia presente quando il test è positivo (A/A+C), mentre il valore predittivo negativo è la probabilità che la

Tab. 3 – Sensibilità e specificità di un test

		Malattia Presente	Assente	Totale
TEST	Positivo	A	C	A+C
	Negativo	B	D	B+D
	<i>Totale</i>	A+B	C+D	A+B+C+D
Sensibilità = A/A+B; Specificità = D/C+D; Valore predittivo positivo = A/A+C; Valore predittivo negativo = D/B+D; Prevalenza della malattia =				

malattia sia assente quando il test è negativo (D/B+D). Pertanto la sensibilità si calcola sulla popolazione in cui è presente la malattia ed un test positivo al 100% risulta positivo in tutti i soggetti malati. La specificità invece si calcola sulla popolazione in cui è assente la malattia ed un test ha specificità al 100% quando non esiste nessun soggetto sano col test positivo.

La sensibilità e specificità di questi esami è assai variabile. Bisogna però considerare che l'utilità diagnostica di un esame (per cui il suo impiego permette di classificare correttamente il malato) dipende anche dalla prevalenza della malattia. Nella Tabella 3 la prevalenza è data da: $A+B/A+B+C+D$. Così ad esempio gli anticorpi anti snRNP hanno una sensibilità del 100% ed una elevata specificità per la diagnosi di Connettivite Mista, ma sono presenti anche nel 20-25% dei casi di LES. Pertanto, poichè la prevalenza di quest'ultima malattia è nettamente maggiore della Connettivite Mista, con una positività di questo test è più probabile che ci troviamo di fronte al LES che alla Connettivite Mista.

Da ciò consegue che un test sarà inutile quando la percentuale dei positivi nei malati sarà uguale a quella dei sani ($A/A+B=C/C+D$).

3. L'utilità diagnostica di questi test è limitata se essi vengono considerati singolarmente. Il valore predittivo positivo è infatti basso per quasi tutti. Diventa invece molto alto se essi vengono

raggruppati.

4. Nella valutazione del risultato ha molta importanza la metodica impiegata. Gli ANA hanno una certa specificità di organo o di specie che può giustificare la diversificazione dei risultati se si impiegano substrati diversi. Alcuni antigeni, quali l'SSB/La essendo molto solubili possono essere eliminati durante il lavaggio, altri alterati col fissaggio. Alcuni antigeni (quali l'SSB/La) sono presenti solo in talune fasi del ciclo cellulare. Alcuni antigeni nucleari vengono facilmente individuati con l'IFI, altri richiedono metodiche più sofisticate. Alcune tecniche favoriscono la determinazione solo di una specifica classe di anticorpi. Così ad es. l'impiego della *Crithidia lucialiae* come substrato permette l'individuazione di anticorpi anti DNA sia a bassa che ad elevata specificità, mentre il metodo RIA in solfato di ammonio (test di Farr) evidenzia solo gli anticorpi ad alta affinità.

La diagnosi nasce certamente da un'attenta valutazione dei risultati e delle metodiche impiegate, dall'esame del paziente ma, come tutti sperimentiamo giornalmente nella nostra pratica, soprattutto dall'intuito clinico, grazie al quale il paziente si pone di fronte al medico nella sua esistenza di malato e non come espressione astratta di malattia.

Se così fosse sarebbe sufficiente immettere una molteplicità di dati in un computer.

BIBLIOGRAFIA

1. LIANG M.H. et al.: SLE clinical features. *Arthritis and Rheumatism* 1989; 32: 1107-1118.
2. VON MUHLEN C.A, TAN E.M.: Autoimmunity in SLE. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 323-326.
3. VOULGARELIS M., KOKORI S.I., IOANNIDIS J.P., et al.: Anaemia in systemic erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 217-222.
4. MIGLIORINI P., CHIMENTI D., MOSCATO S., PRATESI F., SABBATINI A.: Implicazioni etiopatogenetiche degli autoanticorpi nel LES Reumatismo, 35° Congr. Naz. SIR, 1998; 35 (suppl.3): 81-83.
5. BRUNDISINI B.: Gli anticorpi antinucleo. *LAB Notizie* 1991; n. 6: 32-35.
6. EMBLER W., O' NEILL.: Laboratory in SLE. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40: 1962-1974.
7. HAHN B.H Autoimmunity in Sjogren Syndrome. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1359.
8. PORTER J.F., KINGSLAND L.C., LINDBERG D.A.B., et al.: The AI/Rheum Knowledge-based computer consultant system in rheumatology. *Arthritis and Rheumatism*, 1998; 31: 219-227.
9. BRUNDISINI B.: Gli anticorpi contro antigeni nucleari solubili. *LAB Notizie* 1992; 8: 36-40.
10. IOANNIDES D., GOLDEN B.D., BUION J.P., BYSTRYN J.C.: Expression of SSA/Ro and SSB/La antigens in the skin biopsy specimens of patients with photosensitivity forms of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 340-346.
11. KURIEN B.T., NEWLAND J., PACZKOWSKI C., et al.: Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol*, 2000; 120: 209-217.
12. BRUCATO A., FRANCESCHINI F., PISONI M.P., et al.: Blocco cardiaco completo congenito e manifestazioni correlate (lupus neonatale). *Reumatismo*, 1996; 48: 245-258.
13. GAWKRODGER D.J., BEVERIDGE A: Neonatal lupus erythematosus in four successive siblings born to a mother with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1994; 111: 683-687.
14. WATANABE T., et al.: Ribosomal antigens in SLE. *Lupus*, 1996; 5: 178.
15. CASSCELLS W., SCNOENBERGER A., GRABOYS T.B.: Interpretacion by physicians of clinical laboratory results. *N Engl J Med* 1978; 299: 999-1003.

IPERTENSIONE ARTERIOSA E MORTE IMPROVVISA

HYPERTENSION AND SUDDEN DEATH

SUMMARY

Hypertension is an independent risk factor for sudden cardiac death. Hypertension leads to left ventricular hypertrophy (LVH) that induces, by itself, ventricular arrhythmias and progression of coronary artery disease. Antihypertensive therapy reduces LVH and ventricular ectopy, although not all antihypertensive drugs are equipotent in this regard. The reduction of LVH leads to a decrease in the risk of sudden cardiac death.

Key words: Hypertension, sudden death, left ventricular hypertrophy, hypertensive heart disease.

INTRODUZIONE

Il concetto di morte improvvisa, pur essendo intuitivo, non è facilmente esprimibile in una definizione chiara ed esente da critiche. Lancisi, nel *De subitaneis mortibus* (1718), per primo ne sottolineò una caratteristica fondamentale e cioè la repentinità; Morgagni, nel *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* (1716), identificò l'imprevedibilità quale altro parametro essenziale; Friedberg, nel 1967, tentò di introdurre nella definizione una quantificazione dell'intervallo di tempo fra l'esordio della sintomatologia e l'exitus.

Attualmente, la morte improvvisa può essere definita come morte naturale ed inattesa da causa cardiaca che interviene entro un'ora dalla insorgenza dei sintomi acuti.

La morte improvvisa (MI) non rappresenta certamente un problema sanitario di interesse marginale: si calcola che negli Stati Uniti (1) ed in Europa rispettivamente 250.000 e 100.000 persone muoiano per MI ogni anno. Per l'Italia le stime più attendibili sono pari a 11.000-18.000 morti improvvise/anno.

Il sesso più colpito è quello maschile e, per quanto riguarda l'incidenza in rapporto all'età, si possono distinguere due picchi: uno dalla nascita ai sei mesi di vita (morte in culla) e un altro dai 45 ai 75 anni. Va tuttavia precisato che l'incidenza aumenta con l'età e che la

**Silvestri M.
Pastorelli R.**

Unità Operativa di Medicina,
P.O. di Colferro,
Azienda USL RM/G

Corrispondenza:

Dott. Ruggero Pastorelli
U.O. di Medicina P.O. Colferro
Piazza A. Moro 2,
00034 Colferro (RM)
Tel. 06 97223266

massima parte dei soggetti che va incontro all'evento ha un'età media di circa 65 anni.

Nel 75-80% dei casi la MI è associata a malattia coronarica, diagnosticata prima dell'evento solo nel 60% dei casi (2); pertanto la MI è il sintomo d'esordio della malattia coronarica in una quota non trascurabile di pazienti (15-20%).

La MI si verifica nel 70-80% dei casi a domicilio (1), nel 10-15% nel posto di lavoro, nel 5% in altre sedi, nel 65% in presenza di testimoni, nel 60% in sede extraospedaliera e nel 40% in sede intraospedaliera.

L'evento fisiopatologico alla base della MI è generalmente costituito da una aritmia cardiaca, raramente da una causa meccanica (tamponamento pericardico, ostruzione valvolare).

Le cause aritmiche di MI si verificano più frequentemente in corso di malattia coronarica, cardiomiopatia, miocardite, ipertrofia ventricolare sinistra, displasia aritmogena del ventricolo destro, sindrome del QT lungo e sono rappresentate nel 75-80% dei casi dalle tachiaritmie ventricolari quali la fibrillazione ventricolare (FV) e la tachicardia ventricolare (TV); una bradiastolia è rilevabile nel 15-20% dei casi e una attività elettrica senza polso più raramente.

Il substrato aritmogeno in grado di innescare tutti i complessi fenomeni elettrici che portano alla FV e alla TV può essere costituito da fenomeni di ischemia/riperfusion, da necrosi, ipertrofia ventricolare, anomalie del sistema di conduzione, circuiti di rientro, fibrosi, alterazioni elettrolitiche, alterazioni del sistema nervoso autonomo.

La defibrillazione precoce (entro 3-5 minuti dall'inizio dei sintomi) rappresenta l'unica possibilità di trattamento; la dislocazione di un numero sufficiente di defibrillatori semiautomatici nei luoghi più frequentati dalla popolazione (palestre, centri commerciali, aeroporti, linee aeree, stazioni ferroviarie, etc.) e l'addestramento al loro impiego di volontari non medici può consentire interventi sufficientemente rapidi in un grande numero di eventi e aumentare nettamente le possibilità di sopravvivenza: dall'attuale 2-8% fino al 40-45% registrato in alcune città degli USA.

La correzione dei fattori di rischio di MI, laddove essa è possibile, e l'identificazione dei soggetti a maggiore rischio rappresentano idonee misure di prevenzione primaria.

RISCHIO DI MORTE IMPROVVISA ASSOCIATO ALL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

All'ipertensione arteriosa è da tempo riconosciuto il ruolo di fattore di rischio per la MI.

La più recente conferma è contenuta in un report dal The Paris Prospective Study I (3) nel quale vengono riportati i dati di un follow up di 23 anni su 7079 soggetti di nazionalità francese con età variabile da 43 a 52 anni; nel periodo di osservazione sono stati registrati 118 casi di MI (circa il 20% della mortalità cardiovascolare totale osservata) e tanto i valori della pressione arteriosa sistolica quanto quelli della diastolica sono risultati fattori di rischio indipendenti per MI al pari di frequenza cardiaca, fumo, colesterolemia totale, body mass index, diabete, MI in uno dei genitori (Tab. 1).

Esiste quindi un legame diretto fra valori pressori e MI e dati da altri studi consentono di giungere ad una stima delle conseguenze di questa correlazione nella realtà clinica.

Un recente report dal Framingham Study (4) dimostra che gli ipertesi, in un follow up di 36 anni, presentano un eccesso di rischio complessivo per infarto del miocardio, angina e MI pari a 22.7 negli uomini e 11.8 nelle donne. I rapporti fra ipertensione arteriosa e MI sono meglio precisati in uno studio di Von Brandis et al (5) secondo il quale la MI rappresenta negli ipertesi il 27-60% di tutte le morti cardiache e che l'evento sarebbe associato a malattia coronarica nel 75% dei casi; viene precisato, inoltre, che il rischio di MI negli ipertesi è tre volte maggiore che nei normotesi e che nel gruppo degli ipertesi il rischio non è omogeneamente distribuito poiché risulta proporzionale al grado di ipertensione.

Tab. 1 – Fattori di rischio indipendenti per morte improvvisa (MI)

- Frequenza cardiaca
- Pressione arteriosa sistolica
- Pressione arteriosa diastolica
- Abitudine al fumo di tabacco
- Diabete mellito
- Colesterolemia totale
- MI in un genitore

Uno studio di Brunelli et al (6) ha consentito di chiarire meglio gli effetti dell'ipertensione arteriosa sul rischio di MI in pazienti con malattia coronarica nota: in un follow up di 66 mesi su 1083 pazienti con coronaropatia angiograficamente documentata, nel sottogruppo di pazienti con ipertensione arteriosa l'incidenza di MI è risultata pari all'11.3%, cioè nettamente superiore a quella osservata nel gruppo con normali valori pressori (6.4%).

PATOGENESI DELLA MORTE IMPROVVISA IN CORSO DI IPERTENSIONE ARTERIOSA

La cardiopatia ipertensiva si può esprimere sul piano fisiopatologico e clinico con modalità diverse: dalle alterazioni del riempimento ventricolare allo scompenso congestizio, dal rimodellamento ai fenomeni di ischemia e all'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS).

L'IVS, lungi dall'essere un processo "benigno" di carattere adattativo all'incremento di carico, rappresenta un fattore di rischio indipendente "forte" per MI, infarto del miocardio, scompenso cardiaco e morbilità e mortalità cardiovascolare globale (7).

Nel soggetto iperteso l'incremento del carico emodinamico (con il concorso di altri fattori quali

età, sesso, genoma, razza, introito salino, fattori neuroumorali, eccesso ponderale) determina l'insorgenza di IVS (Fig. 1). Questa, a sua volta, oltre a comportare alterazioni della contrattilità, del riempimento ventricolare e perciò scompenso cardiaco congestizio, favorisce sia eventi ischemici con aritmie secondarie, sia l'insorgenza di aritmie ventricolari attraverso un meccanismo non del tutto chiarito (7).

Più precisamente, l'IVS nel soggetto iperteso è caratterizzata da:

- un aumento delle contrazioni ventricolari premature e delle aritmie ventricolari complesse (8);
 - un incremento delle aritmie ventricolari asintomatiche correlate peraltro ad un raddoppio del rischio di eventi cardiaci (9).
- Altri fattori che possono intervenire nella genesi delle aritmie nel miocardio ipertrofico sono:
- il tipo di ipertrofia in quanto può condizionare l'omogenea propagazione dello stimolo e innescare meccanismi di rientro (a questo riguardo è particolarmente temibile l'ipertrofia eccentrica);
 - l'entità della fibrosi (con meccanismo analogo);
 - la riduzione della soglia elettrica e la maggiore aritmogenesi nel miocita ipertrofico (10)

Pertanto, le cause dell'eccesso di rischio di MI

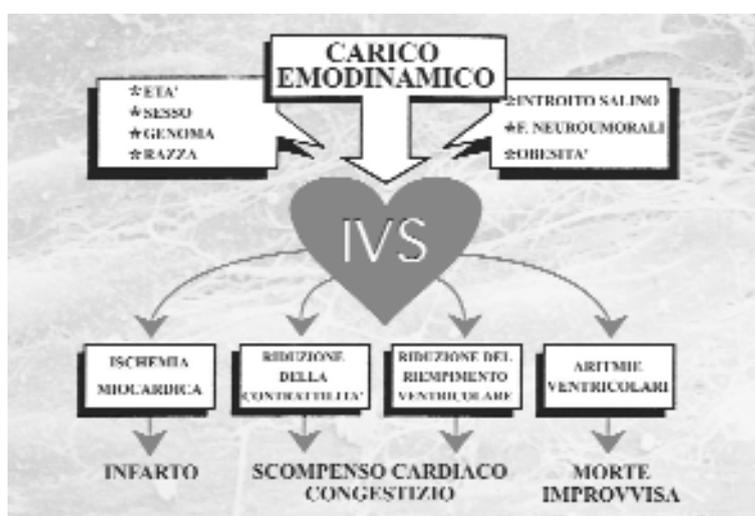


Fig. 1 – Principali conseguenze dell'ipertrofia ventricolare sinistra determinata dall'ipertensione arteriosa (modificata da Messerli, 7).

Tab. 2 – Cause dell'eccesso di rischio di MI negli ipertesi con IVS

- Incremento dell'ectopia ventricolare
- Dispersione del QT
- Riduzione della soglia ischemica ed elettrica
- Non omogenea propagazione dello stimolo
- Catecolamine, SRA
- Fluttuazioni eccessive della pressione arteriosa

nell'iperteso con IVS (tabella II) potrebbero essere così riassunte:

- aumento dell'ectopia ventricolare;
- dispersione del QT con predisposizione ad aritmie da rientro (11);
- riduzione della soglia ischemica e della soglia elettrica (12);
- non omogenea propagazione dello stimolo;
- attivazione adrenergica e del sistema renina-angiotensina (13);
- fluttuazioni eccessive della pressione arteriosa che variano continuamente le condizioni di carico dei miociti ipertrofici i quali presentano maggiori potenzialità aritmogene (14).

TRATTAMENTO ANTIIPERTENSIVO E RIDUZIONE DEL RISCHIO

La terapia antiipertensiva riduce il rischio di MI nella misura in cui riduce i valori pressori, ma

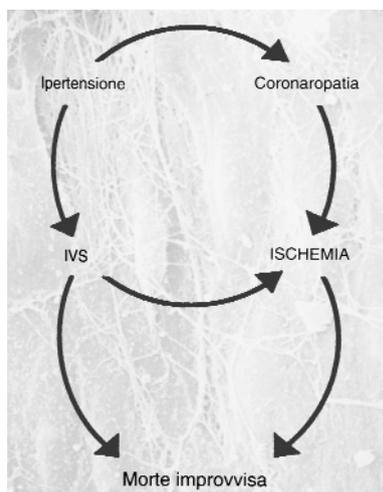


Fig. 2 – Schema della patogenesi della morte improvvisa in corso di ipertensione arteriosa (modificata da Kaplan, 22).

soprattutto l'IVS.

La riduzione dell'IVS, infatti, è seguita da:

- riduzione delle aritmie ventricolari (15);
- riduzione del rischio di MI (16).

Nella metanalisi di Schmieder (17) il decremento della massa ventricolare è risultato correlato alla massa valutata all'inizio del trattamento, al grado di controllo pressorio, alla durata del trattamento, ma i farmaci non si sono dimostrati ugualmente attivi nel ridurre l'ipertrofia.

Gli ACE-inibitori sembrano i farmaci più efficaci (-12% nella metanalisi di Schmieder), e ciò potrebbe essere un dato a favore di un ruolo del sistema renina-angiotensina tissuale cardiaco nell'insorgenza dell'ipertrofia.

I calcio-antagonisti sembrano solo lievemente meno efficaci (-11%) degli ACE-inibitori.

L'associazione di ACE-inibitori e calcio-antagonisti potrebbe costituire l'opzione terapeutica migliore (7).

I beta-bloccanti sembrano in grado di indurre una regressione dell'IVS intorno al 5%.

I diuretici tiazidici determinano una riduzione accettabile (-8%) dell'IVS, ma alcuni dati inducono a cautele nel loro impiego nella prevenzione della MI nell'iperteso. Infatti, il loro effetto ipotensivo, contrariamente a quanto avviene per le altre classi di antiipertensivi, non è accompagnato da riduzione dell'ectopia ventricolare (18) e in alcuni studi (19) sembra addirittura associarsi ad un incremento del rischio di MI.

Per quanto riguarda gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, va ricordato che il losartan, capostipite di questa classe di farmaci, ha indotto nello studio ELITE (20) un rilevante decremento delle MI; questo dato non è stato confermato nello studio ELITE II (21) nel quale, però, il losartan ha dimostrato un effetto sovrapponibile al captopril nella riduzione della mortalità totale e per MI.

CONCLUSIONI

L'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio indipendente per MI che interviene attraverso due percorsi patogenetici distinti (Figura 2): l'IVS e la malattia coronarica.

L'IVS, a sua volta, da una parte determina "per se" l'insorgenza di aritmie ventricolari e di MI, dall'altra favorisce la progressione della malattia coronarica per l'eccesso di massa e per l'ischemia

subendocardica associata.

È dimostrato che un trattamento antiipertensivo che determina la regressione dell'IVS induce una riduzione delle aritmie (15) e dell'eccesso di rischio di MI (16), anche se non è ancora chiaro se la riduzione dell'ectopia ventricolare IVS-associata conferisca un beneficio aggiuntivo rispetto al beneficio indotto dalla riduzione pressoria "per se".

Attualmente, ai fini di una efficace prevenzione della MI nei pazienti ipertesi, appaiono razionali:

- una riduzione adeguata della pressione arteriosa,
- un attento monitoraggio degli elettroliti plasmatici,
- una terapia farmacologica che abbia come "obiettivo intermedio" l'IVS.

BIBLIOGRAFIA

1. ESCOBEDO L.G., ZACK M.M.: Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States. *Circulation* 1996; 93: 2033-6.
2. KANNEL W.B., SCHATZKIN A.: Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 141B-9B.
3. JOUVEN X., DESNOS M., GUEROT C., et al.: Predicting Sudden Death in the Population - The Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99: 1978-83.
4. KANNEL W.B.: Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-76.
5. VON BRANDIS P., KJELDSSEN S.E., GJESDAL K.: Sudden cardiac death in hypertension. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; 117: 2337-40.
6. BRUNELLI C., CRISTOFANI R., L'ABBATE A.: Hypertension as a risk factor for sudden cardiac death and non fatal myocardial infarction. Working Group of CNR Study OD1. *Herz* 1990; 15: 54-8.
7. MESSERLI F.H.: Hypertension and Sudden Cardiac Death. *Am J Hypertens* 1999; 12: 181S-188S.
8. MESSERLI F.H., GRODZICKI T.: Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13: 66-9.
9. BIKKINA M., LARSON M.G., LEVY D.: Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1111-16.
10. TOYOSHIMA H., PARK Y.D., ISHIKAWA Y, et al.: Effects of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1938-45.
11. MAYET J., SHAHI M., McGRATH K, et al.: Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 791-796.
12. GUAZZI M.D.: Left ventricular hypertrophy in hypertension, coronary micro- and macrovascular disease, and myocardial ischemia. *Cardiovasc Risk Factors* 1995; 5: 133-39.
13. PALATINI P., JULIUS S.: Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15: 3-17.
14. SIDERIS D.A., TOUMANIDIS S.T., KOSTIS E.B., et al.: Arrhythmogenic effect of high blood pressure: some observation on its mechanism. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 983-92.

15. GONZALEZ-FERNANDEZ R.A., RIVERA M., RODRIGUEZ P.J., et al.: Prevalence of ectopic ventricular activity after left ventricular mass regression. *Am J Hypertens* 1993; 6: 308-13.
16. VERDECCHIA P., SCHILLACI G., BORGIONI C., et al.: Prognostic value of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 25 A.
17. SCHMIEDER R.E., MARTUS P., KLINGBELL A.: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-1513.
18. MESSERLI F.H., NUNEZ M.M., GARAVAGLIA G.E. et al.: Hypertension and sudden death. Disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1263-7.
19. HOES A.W., GROBBEE D.E., LUBSEN J.: Sudden cardiac death in patients with hypertension. An association with diuretics and betablockers? *Drug Saf* 1997; 16: 233-41.
20. PITT B., SEGAL R., MARTINEZ F.A, et al on behalf of the ELITE Study Investigators: Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349: 747-52.
21. PITT B., POOLE-WILSON P.A., SEGAL R., et al.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-87.
22. KAPLAN N.M.: *Clinical Hypertension – Seventh Edition*. 1998 Williams & Wilkins; Baltimore, USA.

IL DIABETE DELL'ANZIANO

Fiore V.

U.O. di Medicina Interna
Ospedale "A. Angelucci"
ASL RM/G, Subiaco
Gruppo NuMed, Dipartimento di
Scienze Metaboliche
II Clinica Medica
Università degli Studi
"La Sapienza", Roma

Corrispondenza:
Vincenzo Fiore
U.O. di Medicina Interna
Ospedale "A. Angelucci"
Loc. Colle Cisterna
00028 Subiaco (RM)
Tel. 07748111
E. mail: vfiore@pbxfreenet.it

THE DIABETES MELLITUS IN THE ELDERLY

SUMMARY

With the advancing of age we witness a progressive deterioration of carbohydrate tolerance to which may follow a non insulin-dependent diabetes mellitus particularly in subjects with genetic predisposition to this disease.

Experimental evidences suggest that change in glucose tolerance may be associated with a greater energy requirement at a cerebral level, to obviate neuroglycopenic conditions which are frequent in old subjects. The appearance of diabetes mellitus is related to several factors the most important of which hyperinsulinism, insulin-resistance and microangiopathic vascular damage. Therapeutic strategies in old diabetic patients must aim at preventing acute complications (hyperosmolarity, lactic acidosis, hypoglycaemia) in the first place, reducing infections and limiting (more than optimize) glycaemic daily excursions.

Key words: *Non insulin dependent diabetes mellitus, geriatric diabetes, elderly diabetic patient, diabetes elderly.*

Alcune scuole di pensiero individuano nella senescenza un periodo della vita in cui viene identificato un ulteriore sottotipo di diabete mellito rispetto a quelli ormai noti. Il paziente anziano (ultrasettantenne) con iperglicemia viene classificato come diabetico senile (quando il diabete si manifesta dopo i 70 anni) e diabetico invecchiato (anziano con malattia insorta in giovane o media età).

Nell'anziano, l'incidenza del diabete è aumentata per numerose ragioni; la morbosità per questa patologia può essere il risultato dell'allungamento della vita media nonché dell'impiego di migliori metodiche e di standard modificati di diagnosi.

È difficile prevedere come i nuovi criteri di diagnosi del diabete, soprattutto l'abbassamento del limite di normalità della concentrazione del glucosio nel sangue intero (da 126 e 110 mg/dl) e nel plasma venoso (da 140 e 126 mg/dl), influenzeranno la morbosità per diabete. Secondo i vecchi criteri (cui si è fatto riferimento fino al 1997), negli USA circa il 10% degli individui di età compresa tra 65 e 74 anni sono affetti della malattia e un altro 10% ha un diabete non diagnosticato (quando si

applicano i nuovi criteri, le proporzioni sono in favore del diabete diagnosticato). Nello studio di Framingham, la morbosità per diabete nei pazienti ultrasettantenni era pari al 10%, con una incidenza annuale dello 0,8% nello stesso ambito di età.

Più volte è stata osservata e confermata la riduzione della tolleranza al glucosio che si verifica con l'avanzare dell'età, identificando variazioni di 6-15 mg/dl per decade (dopo i trenta anni) a 1-2 ore da un carico orale di glucosio (OGTT); viceversa non sembrano esserci sostanziali influenze dell'età sulla glicemia a digiuno. In generale, con l'avanzare dell'età si assiste ad un progressivo deterioramento della tolleranza glicidica che nei casi più estremi può evolvere verso un vero e proprio diabete non-insulino dipendente (NIDDM) (1,2).

Deve essere sottolineato che nell'anziano il diabete costituisce un importante fattore sia nell'aumentare la mortalità che nell'abbreviare l'aspettativa di vita. Gli studi socioeconomici hanno indicato che i diabetici più anziani hanno in genere peggiori condizioni economiche e sociali rispetto ai loro coetanei non diabetici (3).

La comparsa del diabete senile è correlata a diversi fattori: insulino-resistenza, iperinsulinismo, (tali da influenzare la produzione epatica di glucosio), danno vascolare macroangiopatico diffuso e/o distrettuale che sembra rivestire un ruolo di primo piano.

Questi tipici meccanismi patogenetici ricordano quelli del diabete di tipo 2; ad essi si aggiungono altri fattori ad azione diabetogena che compromettono ulteriormente la tolleranza ai carboidrati. L'aumento della massa adiposa sia assoluto che relativo e l'aumentata frequenza di obesità favoriscono l'intolleranza al glucosio nel gruppo di età più avanzata. Occorre anche tener presente che i processi catabolici associati all'età coinvolgono i muscoli e altri elementi della massa magra in misura maggiore che non il tessuto adiposo. Sono inoltre da considerare la carente attività fisica, il ridotto apporto di carboidrati con la dieta, l'ipopotassiemia (spesso indotta dai diuretici), l'aumentata attività simpatica e l'uso di farmaci diabetogeni (1,2).

INSULINORESISTENZA

Con l'avanzare dell'età si realizzano modificazioni della composizione corporea caratterizzate da una

riduzione dell'acqua corporea totale, dalla progressiva diminuzione della massa magra (con un 6% in meno per ogni decade di età dopo i 50 anni) e da un aumento della massa adiposa, prevalentemente viscerale. Nel diabetico anziano vi è una accentuazione di queste tendenze con un aumento del BMI (Body Mass Index) rispetto ai non diabetici. Nel tipo senile, peso corporeo, percentuale di grasso corporeo e BMI sono più elevati sia rispetto ai diabetici invecchiati che agli anziani non diabetici, e inoltre sono presenti alterazioni lipidiche (1,2,4). L'alterazione della regolazione glicemica e della sensibilità periferica all'insulina, sono ulteriormente influenzate dal deterioramento della componente neuroendocrina (sia del compartimento gonado-surrenalico che somatotropo-somatomedinico). La riduzione degli ormoni sessuali gonadici e lo sbilanciamento del rapporto estrogeni/testosterone può svolgere un ruolo patogenetico nella sindrome da resistenza insulinica. L'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è da tempo considerata un marker neuroendocrino dell'invecchiamento. Le modificazioni della steroidogenesi surrenalica, conseguenti a questa attivazione, comportano un'aumentata secrezione di cortisolo, soprattutto nelle ore notturne e una ridotta sintesi di DHEAS (con riduzione del DHEAS/Cortisolo). Il relativo ipercortisolismo predispone ad una condizione di insulino-resistenza sia per l'incremento della produzione epatica di glucosio sia per l'attivazione della lipolisi con aumento degli FFA (Acidi Grassi Liberi); in secondo luogo, la sensibile riduzione del DHEAS potrebbe favorire l'aumento dei livelli di insulina circolante. L'insulinoresistenza, quindi, potrebbe essere considerata come la risultante di queste anomalie che sottendono alterazioni qualitativo-quantitative dei trasportatori del glucosio (GLUT) e della dinamica recettoriale stessa (2,5).

IPERINSULINISMO

Nei diabetici anziani si riscontrano valori di insulinemia mediamente più elevati rispetto ai non diabetici anziani e ai diabetici invecchiati, soprattutto nei primi anni di identificazione della malattia; il C-peptide, pur rimanendo nel range di normalità, mostra andamento analogo. Questa discrepanza potrebbe essere spiegata dalla presenza in circolo di

insulina biologicamente inattiva e da sostanze proinsulino-simili dotate di maggiore attività aterogena rispetto all'insulina normale. L'iperinsulinismo, che riflette una resistenza all'azione dell'ormone, favorisce a livello vascolare la formazione della placca aterosclerotica (in quanto facilita la deposizione di lipidi nell'intima e promuove la proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce presenti sulle pareti dei vasi), costituendo pertanto un fattore di rischio per le patologie cardiovascolari (5,6).

DANNO VASCOLARE MACROANGIOPATICO E MODIFICAZIONI ISTOLOGICHE

Nell'anziano sano sono pressochè minime o assenti le lesioni arteriosclerotiche pancreatiche o a carico delle isole di Langerhans. I diabetici senili con meno di 6 anni di malattia presentano un prevalente danno pancreatico vascolare (danno macroangiopatico su base aterosclerotica caratterizzato da ialinosi, ispessimento e stenosi; sono tuttavia evidenti isole indenni o piccole o povere di cellule con fibrosi), ipotizzato secondo alcune scuole, come evento principale nel favorire la comparsa del diabete. In questo gruppo è presente una rilevante infiltrazione grassa ricollegabile all'atrofia parenchimale secondaria al processo arteriosclerotico distrettuale. Nei diabetici senili con più di dieci anni di malattia, perdurando le alterazioni metaboliche, la tipologia delle lesioni si avvicina molto a quella dei diabetici invecchiati diventando manifesto anche il danno microangiopatico. In entrambe queste popolazioni aumenta la quota di amiloide. Queste modificazioni patologiche possono condurre ad un aumento della fibrosi che si dispone in forma capsulare con riduzione del numero delle β -cellule pancreatiche. In definitiva la lesione ateromatosa che colpisce le arteriole pancreatiche, sia come processo distrettuale, sia nel quadro della malattia aterosclerotica generalizzata può determinare aumento del tessuto fibroso con riduzione delle β -cellule pancreatiche. È verosimile che il diabetico senile sia un soggetto che arriva alla senescenza con alcune patologie croniche (ipertensione, obesità) e con fattori di rischio (dislipidemia, iperinsulinismo)

responsabili dell'insorgenza e della rapida evoluzione della lesione arteriosclerotica. Quando questa interessa il distretto pancreatico si verifica una progressiva riduzione delle unità β -cellulari con conseguente deterioramento della tolleranza ai carboidrati fino all'iperglicemia. A differenza dei diabetici invecchiati, quelli con forma senile a causa del sommarsi della patologia aterosclerotica e di quelle micro e macrovascolari presentano un quadro clinico potenzialmente più grave (1,4,5,6). D'altra parte, non è da escludere, come fanno ritenere evidenze di ordine epidemiologico e sperimentale che le modificazioni progressive a carico della tolleranza ai carboidrati possano essere secondarie alla necessità di fornire un maggior pool di substrati energetici (in primo luogo il glucosio) per le funzioni metaboliche cerebrali, essendo il cervello dell'anziano maggiormente esposto alle escursioni glicemiche ed al rischio di ipoglicemia.

EPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA DIABETICA DELL'ANZIANO

Sia che si tratti di forma senile ovvero di diabetici invecchiati vi è un inevitabile incremento del rischio di sviluppare o peggiorare complicanze mono o pluridistrettuali con conseguente collocamento della malattia tra quelle a costi potenzialmente più rilevanti. Poiché l'impatto economico che la malattia diabetica, al pari di altre malattie croniche, esercita sulla spesa sanitaria è significativo, è necessario affiancare ai tradizionali modelli per lo studio della patologia (modello epidemiologico, diagnostico, terapeutico) un modello economico che affronti e analizzi i costi reali della patologia.

Mediamente in Europa la spesa sanitaria per questa malattia ha raggiunto il 5-7% della spesa sanitaria globale. Dati recenti dell'OMS e della International Diabetes Federation hanno stimato in circa 30 milioni il numero dei diabetici in Europa (80-90% non insulino-dipendenti con una prevalenza tra il 3 e il 10% della popolazione) con un trend mondiale in sicuro aumento viste le previsioni su un notevole incremento della popolazione ultrasessantacinquenne, oltre il 2000. Ma il diabete sta diventando anche un problema dei paesi in via di sviluppo, già pesantemente penalizzati dalle

malattie infettive. I costi economici per il diabete, ma in generale, per qualsiasi altra patologia possono essere classificati in diretti, indiretti e intangibili.

I costi diretti sono quelli riferibili alle attività di prevenzione, terapia e riabilitazione, mediante ricoveri in strutture sanitarie, cure ambulatoriali, trattamenti farmacologici. Questi sono sicuramente sottostimati dal fatto che molte delle spese legate al trattamento delle complicanze cardiovascolari non sono imputate direttamente al diabete ma alle malattie vascolari in sé, dimenticando l'effetto moltiplicatore svolto dal diabete sui fattori di rischio, cardiovascolari. I costi indiretti sono rappresentati dalle spese per l'inabilità, la morbosità e la mortalità, attribuibili sia all'interruzione dell'attività lavorativa del diabetico e/o dei familiari che partecipano all'assistenza dei medesimo sia all'eventuale erogazione di sussidi economici da parte del SSN o dell'INPS. Peraltro, sono pochissimi, nel nostro paese, i dati a disposizione sui rapporti tra diabete e mondo del lavoro; solo negli ultimi anni si stanno affrontando indagini mirate.

I costi intangibili sono quelli derivati da fattori psico-fisici (stress, dolore, angoscia, preoccupazione legata alla malattia) (3,4,7).

STRATEGIE DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DEL DIABETE DELL'ANZIANO

Per ogni singolo paziente bisogna considerare il rapporto rischio/beneficio. È essenziale il monitoraggio dei valori glicemici giacché non è frequente la comparsa di complicanze acute e croniche in pazienti con intolleranza glucidica prima che si sviluppi una persistente iperglicemia a digiuno. Il trattamento di pazienti anziani con glicemia a digiuno inferiore a 140 mg/dl non è strettamente necessario, anzi, è da sconsigliare per il grave rischio di indurre ipoglicemia. D'altro canto, una iperglicemia a digiuno maggiore di 200 mg/dl è di solito associata ad un elevato rischio di complicanze acute e ad una maggiore morbidità a lungo termine. Pertanto, si ritiene che un trattamento ipoglicemizzante vada iniziato in questo gruppo di pazienti. Nei casi intermedi

l'intervento terapeutico andrà valutato caso per caso. Gli obiettivi delle scelte di prevenzione e terapia vanno individualizzati nei singoli pazienti dovendosi considerare le condizioni socio-economiche, culturali e sanitarie, l'aspettativa di vita, le abitudini e l'ambiente familiare (1,8).

Poiché l'aspettativa di vita nell'anziano potrebbe essere inferiore al lasso di tempo necessario per lo sviluppo delle complicanze croniche (10-20 anni), la prevenzione di tali complicanze è prioritaria soprattutto in quei pazienti che diabetici già lo sono da anni, mentre nelle forme ad insorgenza senile è fondamentale prevenire le complicanze metaboliche acute dell'iperglicemia, evitare l'ipoglicemia, correggere i disordini cronici associati. Fra le complicanze metaboliche acute la più importante è l'iperosmolarità. I soggetti anziani possono spesso presentare un minore senso di sete. Come conseguenza la diuresi osmotica secondaria all'iperglicemia, che si verifica nei diabetici scompensati, può determinare deplezione di sodio e disidratazione se non viene reintegrata una adeguata quota di liquidi. Una diuresi grave può determinare ipotensione. Inoltre, la perdita di potassio può essere sufficiente a ridurre la secrezione pancreatica di insulina peggiorandone l'azione; questo determina un ulteriore aggravamento dell'iperglicemia ed il potenziale sviluppo di iperosmolarità (9). Tra le complicanze acute vanno inoltre tenute in considerazione l'acidosi lattica e la suscettibilità agli episodi infettivi che l'iperglicemia può slantentizzare. L'acidosi lattica è dovuta all'accumulo di lattato associato ad una riduzione del PH e ad un elevato gap anionico; indica la presenza di un fattore scatenante che se non rimosso porta rapidamente al decesso. È favorita dalla presenza di una grave ipoperfusione tissutale che nel diabetico anziano è la conseguenza di un quadro macroangiopatico più o meno diffuso spesso non legato alla sola origine dismetabolica ma anche ad altre condizioni (ipovolemia, shock, insufficienza cardiaca, ecc.). Può presentarsi in associazione alla sindrome iperglicemica iperosmolare non chetotica e quale effetto collaterale della terapia con fenformina che deve essere evitata, unitamente alla metformina nei pazienti con severa compromissione della funzionalità renale ed epatica (10).

Le infezioni sono una complicanza frequente, potenzialmente fatale negli anziani diabetici; anche infezioni comuni possono essere mal tollerate. Ciò è dovuto sia ad una compromissione dei meccanismi di difesa dell'ospite che ad una elevata prevalenza di patologie concomitanti. Lo stress dell'infezione determina un peggioramento del controllo metabolico che a sua volta tende ad esacerbare l'infezione stessa. Il rischio infettivo conduce al peggioramento delle qualità e alla riduzione delle aspettative della vita. Sono stati chiamati in causa molteplici meccanismi responsabili dell'aumentato rischio infettivo: alterazioni delle barriere naturali (distrofia cutanea, discinesia delle vie biliari e urinarie), alterazioni della fagocitosi, alterazioni della composizione e funzione del compartimento immunologico timo-dipendente (entità delle varie sottopopolazioni linfocitarie e loro rapporti, produzione di interleukina 2, test di ipersensibilità ritardata, ecc). La riduzione del rischio infettivo, in particolare modo nel diabetico anziano, passa attraverso il raggiungimento di un controllo glico-metabolico accettabile indispensabile nel migliorare la carenza energetica cellulare e nel limitare il danno da iperglicemia. Inoltre appare necessaria l'educazione del paziente nell'osservare adeguate norme igienico-sanitarie (11,12). Vanno pertanto evitati o quanto meno ridotti per frequenza o intensità gli episodi infettivi, di qualunque genere, che possono scatenare o slatentizzare situazioni metaboliche caratterizzate da un precario equilibrio. A tale scopo la vaccinazione antinfluenzale può essere un presidio di profilassi da attuare sicuramente. La correzione dell'iperglicemia, indispensabile per evitare queste complicanze acute, non deve, peraltro, mai essere causa di ipoglicemia. Se l'ipoglicemia è un evento comunque da prevenire a qualunque età nel paziente diabetico non c'è dubbio che nell'anziano comporti rischi superiori rispetto a quelli del paziente più giovane. Infatti, si deve considerare che la funzione cerebrale è strettamente dipendente, in termini metabolici, da un apporto ematico costante di glucosio; sebbene in condizioni sperimentali il cervello può utilizzare substrati diversi, nell'uomo, l'unico substrato endogeno in grado di assicurare energia ai neuroni è il glucosio. Nell'anziano, spesso è presente una condizione di

aterosclerosi del distretto vascolare cerebrale responsabile di un ridotto apporto ematico del nutriente. I fattori che condizionano l'apporto di glucosio cerebrale sono la glicemia (arteriosa) ed il flusso ematico: una riduzione di quest'ultimo deve essere compensata da un aumento del primo (o quanto meno da una sua non-diminuzione) affinché non si verifichi neuroglicopenia che qualora sia marcata e protratta e/o frequente può anche causare un danno cerebrale irreversibile. Ecco perché è problematico per l'anziano realizzare l'aumento compensatorio del flusso ematico cerebrale che nel giovane tende a mitigare le conseguenze neuroglicopeniche di un'ipoglicemia. Occorre tenere presente che l'ipoglicemia stimola la secrezione di adrenalina dalla midollare del surrene con conseguente aumento della gittata cardiaca e della pressione arteriosa sistolica (per la rigidità della parete dei grossi vasi arteriosi) potendo scatenare crisi ipertensive ed ovvie conseguenze. Va inoltre ricordato che la mediazione effettuata dall'adrenalina determina uno stato trombofilico con sensibile aumento dell'aggregazione piastrinica e ulteriore peggioramento di un quadro vascolare già deteriorato.

Infine, è sempre necessario ricordare che nel diabetico anziano o senile spesso è presente una compromissione del distretto neurologico tale da "mascherare", ancor più che nell'anziano normale, un immediato riconoscimento dell'ipoglicemia e del corredo sintomatologico che l'accompagna. In sostanza, si verifica un difetto di percezione dei sintomi dell'ipoglicemia, specie per quelli autonomici. Tale difetto è rilevabile sia per quanto riguarda la "soglia" glicemica (l'anziano li avverte ad una glicemia più bassa del normale) che per l'intensità di percezione (che è ridotta) (13,14,15).

La causa più frequente di ipoglicemia nell'anziano è una terapia antidiabetica inappropriata. Nell'insulino-trattato, è importante che la terapia insulinica segua un andamento il più possibile fisiologico (vedi paragrafo successivo) con lo scopo non di ottimizzare l'HbA1c ma di prevenire l'ipoglicemia. Nell'anziano non-insulino dipendente esiste un ritmo circadiano della glicemia con elevazione nelle prime ore del giorno e decremento nel tardo pomeriggio. Questo fenomeno è spesso ignorato o sottovalutato nella pratica clinica e può contribuire

a frequenti episodi di repentina caduta dei valori glicemici, spesso misconosciuti (per i precedenti motivi). Per migliorare la prognosi dell'ipoglicemia nell'anziano diabetico in terapia con Ipoglicemizzanti Orali (IO) o insulina (I) dovrebbero essere adottati attenti criteri di selezione farmacologica (vedi paragrafo successivo) (14).

L'eliminazione di altri fattori di rischio, spesso associati al diabete dell'anziano, quali l'ipertensione arteriosa, le anomalie lipidiche, l'astensione dal fumo è ugualmente importante per la prevenzione dell'arteriosclerosi tanto quanto il controllo della glicemia.

Da quanto detto, appare evidente che nel diabetico anziano gli obiettivi glicemici devono essere meno ambiziosi di quelli proposti dalle principali associazioni internazionali per il paziente adulto, sia perché questa categoria di pazienti presenta le complicanze croniche (ed è dimostrato che la "quasi" normoglicemia non è in grado di far regredire le complicanze; ci sono discordanze anche sulle possibilità di arrestarle) sia perché i modelli terapeutici in nostro possesso sono spesso causa di ipoglicemia. In conclusione, è accettabile una glicemia preprandiale minore di 140 mg/di mentre quella postrandiale non rientra tra i parametri di controllo in quanto non può non essere elevata, allo scopo di evitare una caduta troppo brusca della glicemia prima del pasto successivo. Può essere tollerato un valore di emoglobina glicosilata fino al 10% (8,16).

L'EDUCAZIONE

L'educazione nei confronti della malattia diabetica dovrebbe includere anche i familiari; il programma di istruzione dovrebbe riguardare la malattia e la sua condotta terapeutica, gli aspetti nutrizionali ed il piano dietetico idoneo a raggiungere e mantenere il peso corporeo accettabile (senza un esagerato eccesso ponderale), il ruolo di una minima attività fisica e soprattutto l'autocontrollo della glicemia al fine di prevenire le crisi ipoglicemiche situazioni complicate e di emergenza. In particolare, i pazienti dovranno essere informati in merito al peggioramento di complicanze spesso già esistenti (micro e macroangiopatiche) con particolare attenzione alla cura dei piedi e delle infezioni. In definitiva, un corretto approccio educativo nel

paziente anziano è fondamentale poiché l'informazione e la collaborazione da parte del paziente costituiscono la chiave del successo del programma di prevenzione ed eventualmente di terapia da adottare.

DIETA

Un efficace regime dietetico può permettere nel diabetico anziano di contenere l'iperglicemia, il profilo lipidico e la progressione delle complicanze. Inoltre, può anche migliorare lo stato di salute generale e la qualità di vita dei soggetti anziani. Il principio su cui si dovrebbe basare la dieta è quello di ridurre l'apporto calorico in modo da prevenire o correggere l'eccesso ponderale che è il fattore più importante di aggravamento del diabete. Con l'inizio di una dieta ipocalorica si può verificare una riduzione della glicemia ancora prima che inizi la riduzione ponderale. Successivamente il calo ponderale determinerà una riduzione dell'insulino-resistenza epatica, muscolare e del tessuto adiposo, con ulteriore miglioramento della tolleranza glicidica e dei profili glicemici. Anche i valori pressori risentono positivamente di un regime dietetico e in quei pazienti che si avvicinano al loro peso ideale migliorano le aspettative di vita. Tuttavia, la scelta del bilancio calorico deve essere fatta accuratamente in quanto una brusca riduzione di questo oltre che essere mal sopportata può condurre ad bilancio azotato negativo. Pertanto è preferibile ottenere una graduale e lenta perdita di peso mediante diete moderatamente ipocaloriche. La quota di carboidrati può raggiungere il 50-55% delle calorie totali; vanno preferiti quelli complessi a basso indice glicemico che favoriscono la riduzione dei picchi glicemici postprandiali. È molto importante che i carboidrati contengano fibre idrosolubili che ritardano lo svuotamento gastrico e riducono i livelli di glicemia e colesterolo ematici. Da evitare l'uso supplementare di fibre idrosolubili che nell'anziano favoriscono la perdita eccessiva di calcio e magnesio facilitando l'insorgenza di stipsi ostinata. L'aumento della quota di carboidrati ha permesso di ridurre l'apporto di grassi al 25-30% delle calorie totali, mentre la quota proteica non dovrebbe superare il 15% o ancor meno in quei pazienti con deterioramento della funzione renale.

Possono essere consentiti i dolcificanti senza alcun valore nutritivo (Aspartame) per migliorare la compliance della dieta (1,8,16).

Qualora siano presenti deficit vitaminici vanno reintegrati; l'assunzione di alcool deve essere moderata o evitata soprattutto in quei pazienti con ipertrigliceridemia ed in sovrappeso.

ESERCIZIO FISICO

L'esercizio fisico è chiaramente salutare per tutti i pazienti, dando luogo ad effetti benefici sulla tolleranza glicidica, il controllo pressorio, il profilo lipidico, il controllo del peso e lo stato cardiovascolare. L'attività fisica incrementa la sensibilità periferica all'insulina con conseguente miglioramento del profilo glicemico sia nei non diabetici che nei soggetti intolleranti al glucosio. L'esercizio è benefico anche per i pazienti diabetici più anziani, ma all'atto della prescrizione dovrebbero essere considerati diversi fattori; in primo luogo l'anziano che conduce una vita sedentaria non può essere sottoposto ad una drastica modificazione dello stile di vita anche se qualsiasi tipo di movimento anche leggero può suscitare effetti benefici. Anche una semplice passeggiata programmata può incidere positivamente sul bilancio calorico quotidiano; è possibile dimostrare un miglioramento dei valori glicemici capillari dopo una giornata in cui il paziente è stato attivo. Tuttavia, una attività ottimale dovrebbe essere effettuata almeno 4 giorni a settimana per avere un effetto benefico continuativo. Più l'esercizio è intenso maggiori sono i benefici. Va considerato però che molti pazienti possono avere i segni delle complicanze croniche (dalle manifestazioni cardiovascolari ad un più meno grave interessamento dei piedi, ecc.) che ostacolano una vera e propria attività motoria. In tali casi è permessa una attività ginnica di semplice intensità (movimenti localizzati degli arti, ecc). In ogni caso, se possibile, qualsiasi forma di esercizio fisico deve essere intrapresa in maniera lenta, progressiva e costante assicurandosi che le capacità fisiche del paziente non vengano superate.

In conclusione, una razionale gestione del diabete mellito e delle complicanze acute ad esso associate, in età geriatrica, prevede la prevenzione delle

catastrofi metaboliche da difetto di insulina o da eccesso della sua somministrazione terapeutica, e cioè la sindrome iperosmolare e la chetoacidosi da un lato, e l'ipoglicemia dall'altro. Un secondo obiettivo è il mantenimento, comunque, di uno stato anabolico che tanto l'età geriatrica quanto il diabete per sé tendono a trasformare in catabolico. Il terzo obiettivo è la riduzione dei fattori di rischio che facilitano il manifestarsi di quelle patologie frequentemente associate al diabete (ipertensione arteriosa e patologie cardiovascolari, ecc) ed il loro eventuale trattamento. Sulla base di tali concetti è implicito che l'obiettivo non sia rappresentato dal raggiungimento della quasi normoglicemia giacché non ci si prefigge la prevenzione o il rallentamento della micro-macroangiopatia e della sua evoluzione ove già presente (scopi della terapia intensiva). Questo perché la speranza di vita del paziente diabetico è relativamente breve rispetto ai tempi evolutivi della microangiopatia diabetica; in secondo luogo, l'impegno che la terapia intensiva richiede è difficilmente proponibile alla generalità della popolazione anziana. Infine, una terapia intensiva, sia che ottenuta con ipoglicemizzanti orali che con insulina, comporta un aumentato rischio di ipoglicemia che invece rappresenta proprio una delle complicanze da evitare nell'anziano. Tali ragioni giustificano un atteggiamento terapeutico di ragionevole tolleranza nei confronti dell'iperglicemia in età geriatrica (1,2,8,16).

TERAPIA CON IPOGLICEMIZZANTI ORALI ED INSULINA

Le categorie di farmaci ipoglicemizzanti orali (IO) attualmente disponibili e comunemente più studiate sono due: Biguanidi (B) e Sulfaniluree (S). Le prime B (fenformina) sono state, per molti anni, scarsamente utilizzate nella terapia del diabete dell'anziano a causa dell'elevato rischio di acidosi lattica a cui predisponavano; con il più recente uso della metformina il rischio di acidosi lattica si è notevolmente ridotto rendendo questa categoria farmacologica decisamente più maneggevole sebbene a dosaggi compatibili con l'età. Le Sulfaniluree sono ampiamente utilizzate; inducono un potenziamento della liberazione insulinica senza,

peraltro, ripristinare la normale cinetica della secrezione β -cellulare pancreatica. Soprattutto nei pazienti con inadeguato apporto nutritivo esiste un concreto rischio di episodi ipoglicemici più o meno gravi; per tale motivo occorre considerare attentamente sia la farmacocinetica delle S. che la presenza di una eventuale neuropatia potendo questa mascherare i sintomi della neuroglicopenia. Dovrebbero essere somministrate le molecole a più breve durata d'azione rispetto a quelle con maggiore emivita (tolbutamide) che, comunque, qualora necessarie andrebbero accuratamente distanziate nell'arco della giornata (es. mattina e cena) iniziando con una monosomministrazione. Invece, queste ultime sono spesso somministrate anche tre volte al giorno con notevole potenziamento del rischio ipoglicemico frequente specie nel tardo pomeriggio o nella tarda notte. Analoghi motivi inducono ad utilizzare inizialmente molecole a minore potenza biologica e se possibile a metabolismo prevalentemente epatico piuttosto che renale (essendo spesso presente un deterioramento di tale funzione).

Per prevenire l'ipoglicemia da sulfaniluree è importante che la posologia del farmaco sia tarata sulla glicemia pre-cena e non su quella a digiuno.

BIBLIOGRAFIA

1. SINGH I., MARSHALL M.: Diabetes mellitus in the elderly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 2: 255-272.
2. MENEILLY G.S.: Diabetes in th elderly. *Diab Med* 1995; 12: 949-959.
3. NAVALES R.: Diabete ed assistenza sanitaria. *Il Diabete* 1998; 9: 135-153.
4. KAHN C.R.: Insulin action, Diabetogenes, and the Cause of Type II Diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1066-1074.
5. FERRARI E., SOLERTE S.B.: Modificazioni neuroendocrine nell'invecchiamento: effetti sulle variazioni della tolleranza glucidica. *Il Diabete*. 1997; 9 (suppl. 2): 57-59.
6. MOTTA L., ROSSO D., GIARELLI L., CARNAZZO G.: La patogenesi del diabete senile. *Il Diabete*. 1997; 9 (suppl. 2): 59-61.
7. BRUNETTI M.: Valutazione economica in Sanità: stato dell'arte e problematiche. *Il Diabete* 1996; 12: 182-187.
8. PERRIELLO G: Il trattamento del diabete dell'anziano. *Aggiornamento del medico*. 1991; 9: 643-646.
9. LOBER D: Non ketotic hypertonicity in diabetes. In: *Endocrine Emergencies*. *Medical Clinics of North America* 1995; 79: 9-37.
10. NARINS R.G.: The metabolic acidoses. In: Maxwell

Devono essere accuratamente valutate durante trattamento con S. anche le eventuali interazioni con altri farmaci (MAG, FANS, β -Bloccanti, Diuretici).

Secondo alcuni autori, quando la sola dieta non garantisce il raggiungimento degli obiettivi precedentemente indicati, l'insulina diventa il presidio farmacologico di scelta dal momento che ogni tipo di IO., dopo i 65 anni andrebbe sospeso. Esistono diverse possibilità di approccio alla terapia insulinica ma quello che meglio consente di curare il paziente diabetico anziano è quello che prevede la somministrazione di insulina regolare a colazione e pranzo ed una premiscelata (in percentuale variabile tra componente ad azione rapida e azione lenta) prima di cena o prima di coricarsi. L'utilità di somministrare insulina ad ogni pasto invece di due somministrazioni quotidiane è dettata dalle necessità di lasciare libero il paziente diabetico di decidere l'orario e la quantità del pasto. È necessario mantenere una glicemia a digiuno, intorno a 140 mg/dl e che a 4-6 ore dopo l'iniezione venga mantenuta sopra i 150 mg/dl. in quanto qualunque mezzo terapeutico si utilizzi per correggere l'iperglicemia, la principale precauzione consiste nell'evitare l'ipoglicemia (8,16,17,18).

MH, Cleeman CR, Narins RG (Eds): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. Mc Graw-Hill Inc, New York, 1987; pp. 597-642.

11. POZZILLI P., FIORE V., CIOCCIA G., VISALLI N., PROCACCINI E., ANDREANI D: Il deficit immunologico nel diabete mellito di lunga durata. *Acta Medica*. 1988; 21: 169-172.
12. POZZILLI P., LESLIE R.D.G.: Infectious complications in diabetic patients. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994; 5: 452-457.
13. WALTER R.M.: Hypoglycemia; still a risk in the elderly. *Geriatrics*. 1990; 45: 69-79.
14. BOLLI G.B: Ipoglicemia e aspetti peculiari della controregolazione nel diabete senile. *Il Diabete*. 1997; 9 (suppl. 2): 62-6.
15. BONORA E.: Diabete mellito e disturbi cognitivi nell'anziano *Il Diabete*. 1995; 9: 198-201.
16. POZZILLI P., FIORE V.: Diabete Mellito. In: *Farmacoterapia*. Ed. B. Bizzi, M. Trabucchi. 1992; 2038-2066.
17. HALTER J.B: Use of Sulfonylurea drugs in elderly patients. *Diabetes Care*. 1990; 13 (Suppl.2): 86-96.
18. BELL P.M., HADDEN D.R.: Metformin. *Endocrinol Metabol Clin Nor Am* 1997; 26: 523-537.

RADIOFARMACI PER LO STUDIO DI PROCESSI INFIAMMATORI: UNA REVIEW

THE RADIOPHARMACEUTICAL DRUG IN THE DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY PROCESS: A REVIEW

SUMMARY

Recent findings in the knowledge of the pathophysiology of inflammatory processes together with the progress of radiopharmaceutical science, have conferred a considerable impulse to the development of nuclear medicine techniques for the in vivo diagnosis of inflammation/infection.

The use of radiolabelled white blood cells, a technique that has been for a long time a subject of study and evaluation in a great number of inflammatory diseases, today remains the reference method.

Nevertheless, a lot of efforts have been spent in research and other approaches are today available to easily and specifically study inflammatory processes in vivo.

Thus, it has recently been prepared a radiolabelled antibiotic, called ^{99m}Tc -Infection that allows the differential diagnosis between sterile and septic inflammation.

Several monoclonal antibodies, cytokines and a variety of new synthetic peptides that specifically bind to granulocytes have been synthesised.

Considerable steps forward have also been made for the in vivo characterization of autoimmune phenomena and for diagnosis of chronic inflammatory processes by using radiolabelled interleukin-2 and other cytokines.

The future of this field, which is so fascinating and full of challenges and the role of Nuclear Medicine in the management of patients with inflammatory diseases will depend on the results of current clinical trials.

Key words: Nuclear Medicine, radiopharmaceuticals, inflammation.

INTRODUZIONE

Lo studio dei processi infiammatori, mediante tecniche medico-nucleari, potrebbe assumere grande importanza nella clinica medica.

Mentre in alcuni casi la diagnosi è ovvia, basata sulla storia clinica e sull'esame obiettivo del malato, in altri risulta più difficile in quanto i pazienti sono asintomatici o non presentano sintomi specifici.

La diagnosi precoce di un processo infiammatorio consente un tempestivo trattamento e potrebbe prevenire l'insorgenza di complicazioni.

**Signore A.
D'Ignazio L.
Corsetti F.
Chianelli M.**

NuMED Group, Servizio di
Medicina Nucleare
Dipartimento di Scienza Cliniche
Università degli Studi di Roma
"La Sapienza"

Corrispondenza:
Dott. Alberto Signore
Servizio di Medicina Nucleare
II Clinica Medica
Policlinico Umberto I
V.le del Policlinico, 155
00161 Roma
Tel. 0649970518
E.mail: albertosignore@caspur.it

Prima che il trattamento inizi, comunque, il medico deve verificare se il processo è attivo, dove è localizzato e, soprattutto, la natura dello stesso.

La Medicina Nucleare, com'è noto, consente l'acquisizione di dati di elevato valore in quanto a sensibilità e, inoltre, dispone di numerosi mezzi in grado di segnalare la presenza di infiammazione in molteplici condizioni patologiche.

La sensibilità e la specificità di tecniche diverse, tuttavia, variano in base ai diversi tipi di malattia e, in riferimento al processo fisiopatologico che agisce nella singola malattia, radiofarmaci diversi offriranno diversa precisione diagnostica.

FISIOPATOLOGIA DEI PROCESSI INFIAMMATORI

Infiammazione acuta

Quando un tessuto viene danneggiato o un microorganismo riesce a colonizzare un distretto corporeo, vengono attivati numerosi meccanismi difensivi, al fine di circoscrivere e rimuovere lo stimolo nocivo.

In risposta ad antigeni non autologhi ed ai prodotti derivanti dalla degenerazione tissutale, vengono attivati efficaci meccanismi (sistema del complemento ed anticorpi), i quali determinano il rilascio di mediatori solubili. Questi ultimi amplificano la risposta locale attraverso il reclutamento dal sangue di granulociti (e in minor misura linfociti) e componenti plasmatiche utili alla risoluzione del processo. Tali mediatori inducono vasodilatazione, per aumentare il flusso ematico locale; incrementano la permeabilità dell'endotelio, in modo da agevolare lo stravasamento di proteine e cellule. Inoltre, promuovono l'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali e delle complementari molecole sui leucociti. Conseguenze della suddetta serie di eventi sono: la marginazione dei leucociti tramite adesione alla componente endoteliale attivata; la migrazione a seguito di un gradiente di sostanze ad azione chemiotattica nel tessuto infiammato, dove amplificano, oltre a differenziare, la risposta immune. Il processo inizia entro minuti dall'insulto patogeno e di solito si risolve in ore o giorni. Questo processo si estrinseca nei classici segni dell'infiammazione acuta: "Rubor" (rossore), "Tumor" (edema), "Calor" (calore), "Dolor" (dolore), "Functio laesa" (funzione vitale indebolita) ed è,

solitamente, diagnosticato in modo agevole. Esempi di questo tipo di reazione sono: le infezioni acute ed i traumi.

Infiammazione cronica

Se l'agente flogogeno persiste, si assiste all'instaurarsi di un processo infiammatorio cronico. Le cellule polimorfonucleate abbandonano la lesione; la vasodilatazione, la permeabilità vascolare e l'attivazione dell'endotelio tendono a normalizzarsi e si potrebbe assistere ad una regressione dei sintomi. L'infiltrato diviene, prevalentemente, di tipo mononucleato, costituito da linfociti e cellule della serie monocito-macrofagica e l'estensione del processo avviene, prevalentemente, per proliferazione in-situ di cellule infiltranti. La risoluzione del problema potrebbe richiedere settimane o anche anni. Una infiltrazione cronica di cellule mononucleate si osserva anche in altre reazioni immuni cellulo-mediate, tipo le malattie auto-immuni, l'infiammazione intestinale cronica, il rigetto di trapianti e tumori. Nelle suddette condizioni patologiche i mononucleati rappresentano la componente predominante di cellule infiltranti, fin dal principio. Altri esempi di infiammazione cronica sono le infezioni croniche come la tubercolosi, che porta alla formazione di granulomi cronici, la sarcoidosi e la dermatite da contatto.

Il ruolo della Medicina Nucleare nella diagnosi di processi infiammatori

La Medicina Nucleare mette a disposizione molte tecniche per lo studio delle flogosi, basate sulla iniezione di leucociti marcati o di composti radiomarcanti, che si accumulano nel "focus" infiammatorio. Leucociti autologhi radiomarcanti migrano specificamente nel sito dell'infiammazione per diapedesi; di contro, la maggior parte dei radiofarmaci, quali nanocolloidi ed immunoglobuline umane non specifiche, si concentrano nel sito di flogosi stravasando in modo non specifico. La diagnosi di infiammazione acuta può essere raggiunta, esaustivamente, con molti dei radiofarmaci comunemente disponibili. Se, però, esiste la necessità di porre diagnosi differenziale fra infiammazione cellulare e non, solo i leucociti radiomarcanti sono in grado di operare una distinzione fra le due, dal momento che gli altri radiofarmaci potrebbero

accumularsi non-specificamente nel sito di infiammazione non cellulare. Concludendo, nessuno dei radiofarmaci comunemente in uso consente la diagnosi differenziale fra infiltrati sterili ed infetti. Gli infiltrati cronici di mononucleati sono caratterizzati da minori cambiamenti emodinamici e la maggior parte dei radiofarmaci mostra una precisione diagnostica inadeguata. Leucociti radiomarcanti, nella fattispecie granulociti, non migrano nel sito di infiammazione, visto che l'infiltrato è, in prevalenza, costituito da mononucleati. Fino ad oggi, fra i radiofarmaci disponibili in commercio il ^{67}Ga -citrato è stato usato nella diagnosi di processi cronici e ^{111}In -octreotide ha fornito favorevoli prospettive nella diagnosi di malattie granulomatose e di morbo di Graves.

CARATTERISTICHE DEL RADIOFARMACO IDEALE PER LA DEFINIZIONE DELLE IMMAGINI RELATIVE A PROCESSI INFIAMMATORI/INFETTIVI

La moderna Medicina Nucleare si avvale di metodiche procedurali ideali sia nella definizione delle immagini, che consentano un'attenta valutazione di alterazioni istologico-funzionali nei tessuti, che nella diagnosi di infezione/infiammazione. Nella scorsa decade è aumentato notevolmente il numero di radiofarmaci disponibili, ciascuno dei quali con i propri vantaggi e limiti e con precisione diagnostica differente nelle diverse patologie. Il radiofarmaco ideale dovrebbe avere le seguenti proprietà:

- assenza di tossicità;
- capacità di definire immagini diagnostiche, quanto più precocemente possibile;
- immediata disponibilità;
- possibilità di far porre diagnosi differenziale fra infezione e infiammazione;
- modalità di preparazione semplici e veloci;
- assenza di accumulo negli organi principali;
- rapida rimozione dal sangue e dal corpo;
- bassa dose radiante assorbita;
- costi contenuti.

Non esiste, tuttavia, un radiofarmaco adatto a tutte le indicazioni cliniche. La scelta del radiofarmaco si basa sulla situazione clinica, dopo aver considerato i meccanismi fisiopatologici operanti nella singola malattia. Bisogna tener conto anche della biodistribuzione del radiofarmaco, nel caso in cui essa consentisse l'identificazione del sito di un processo infettivo/infiammatorio in atto. Un aspetto importante da considerare è la dose di radiazioni assorbita dal paziente nell'esecuzione degli esami

scintigrafici. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la dose di radiazioni assorbita non è associata a rischi.

RILEVAZIONE DI INFIAMMAZIONE A MEZZO DI MARCATURA CELLULARE DIRETTA

Tramite l'uso di globuli bianchi radiomarcanti è possibile individuare foci infiammatori. In seguito ad iniezione endovenosa, i leucociti, in risposta ad un gradiente di fattori chemiotattici rilasciati durante l'instaurarsi del processo infiammatorio, migrano specificamente nei tessuti infiammati, aderendo all'endotelio attivato. La procedura prevede: prelievo di sangue al paziente, purificazione dei leucociti, marcatura in vitro in condizioni sterili e reiniezione delle cellule radiomarcate al paziente.

Caratteristiche cliniche di leucociti misti autologhi radiomarcanti

La biodistribuzione e la cinetica dei leucociti radiomarcanti con uno dei due seguenti radionuclidi: ^{111}In -ossina (o tropolonato) e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (o esametilpropilenammina ossina) sono simili. I globuli bianchi radiomarcanti si accumulano nel fegato, nella milza, nei polmoni e sono lentamente rimossi dal sangue. Poichè, comunque, i leucociti marcati con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO sono meno stabili, vengono rilasciati nel sangue complessi idrofilici secondari di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, poi escreti attraverso i reni e l'intestino. La vescica è visualizzabile entro un'ora dall'iniezione, la cistifellea entro 2-3 h e l'intestino tenue dopo 3h. La biodistribuzione dei leucociti radiomarcanti rende questa tecnica subottimale per quanto riguarda la scoperta di lesioni situate nella milza, nel fegato e, in minor misura, nei polmoni. In base ai risultati sulla biodistribuzione dei leucociti marcati con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, nella rilevazione di possibili infiammazioni a carico di vescica e cistifellea si opta spesso per la marcatura leucocitaria con ^{111}In . Lo studio delle patologie intestinali infiammatorie ad andamento cronico con globuli bianchi marcati con ^{111}In consente di quantificare l'accumulo intestinale dei leucociti marcati attraverso la misurazione del ^{111}In rilasciato nel lume intestinale. In definitiva, si preferisce ricorrere a leucociti marcati con ^{111}In , se si ha bisogno di immagini tardive, come nell'infezione cronica o nella febbre occulta. La dosimetria più agevole e la migliore risoluzione, ottenuta con leucociti marcati con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO,

supportano l'uso di questa tecnica in tutte le altre indicazioni. La rilevazione di infiammazioni intestinali con ^{99}Tcm -HMPAO non costituisce un problema, poichè la migrazione dei leucociti marcati nell'intestino infiammato avviene tipicamente entro un'ora dall'iniezione, prima della sua escrezione intestinale. L'HMPAO- $^{99}\text{m-Tc}$ è utilizzato, in particolare, per lo studio dei bambini e nel caso in cui si avesse bisogno di un maggior potere di risoluzione, al fine di diagnosticare, per esempio un coinvolgimento dell'intestino tenue nei pazienti con morbo di Crohn. La precisione diagnostica dei leucociti radiomarcanti è stata oggetto di valutazione in pazienti con patologia intestinale ad andamento infiammatorio cronico, osteomieliti, protesi vascolari infette, malattie renali, infezioni polmonari e febbre di origine sconosciuta.

RILEVAZIONE DI INFIAMMAZIONE ATTRAVERSO MARCATURA CELLULARE INDIRETTA

La formazione di immagini visive di foci infiammatori può essere ottenuta anche attraverso composti che, dopo essere stati iniettati endovena al paziente, si accumulano nei siti infiammati attraverso stravasamento non-specifico o mediante il legame a componenti infiammatorie. Oltre che più agevoli, rispetto all'uso di leucociti radiomarcanti, queste tecniche non richiedono di manipolare campioni biologici, potenzialmente fonte di rischio. Durante la scorsa decade sono stati creati numerosi nuovi radiofarmaci ciascuno dei quali, sebbene con dei limiti, ha consentito di superare particolari difficoltà, grazie alla propria specificità di applicazione.

Radiotraccianti non specifici per la rilevazione di foci infiammatori

^{67}Ga -citrato

Il ^{67}Ga -citrato, usato per la prima volta nel 1969 nella diagnosi del morbo di Hodgkin, è stato, poi, impiegato in numerose patologie: infiammazione, infezione e molti disturbi scheletrici. Malgrado anni di esperienza supportino l'uso di questo radiofarmaco, il preciso meccanismo attraverso il

quale esso si accumula in tessuti normali o patologici non è completamente noto. Ampiamente accettato è, comunque, il fatto che il ^{67}Ga -citrato, in quanto analogo del ferro, si lega alla transferrina circolante in forma ionica e accede alle cellule per mezzo del recettore per la transferrina. Si presume che nell'infiammazione acuta esso stravasi attraverso l'epitelio vasale e si leghi alla lattoferrina secreta in loco dai leucociti, od ai siderofori prodotti dai microrganismi. Comunque sono stati proposti altri meccanismi di uptake da parte di cellule metabolicamente attive, ad esempio l'assorbimento attivo di citrato, come substrato nel ciclo di Krebs.

Nanocolloidi marcati con ^{99}Tcm

I nanocolloidi marcati con ^{99}Tcm sono piccole particelle derivanti dall'albumina, del diametro di ~30 nm, le quali vengono assorbite dalle cellule del sistema reticoloendoteliale (RES) e rapidamente rimosse dalla circolazione. Sono degradate nei lisosomi delle cellule del RES ed escrete attraverso l'intestino ed i reni. I nanocolloidi si distribuiscono nei tessuti infiammati in modo non specifico, a causa di un'aumentata permeabilità vascolare. Al loro accumulo consegue fagocitosi da parte dei macrofagi. Sono stati impiegati nello studio di: osteomieliti, artriti reumatoidi e rigetto di trapianto renale. Nello studio dell'infiammazione muscolo-scheletrica hanno mostrato una precisione diagnostica paragonabile a quella dei leucociti marcati con ^{111}In . Possiedono maggiore sensibilità nelle fasi avanzate delle infezioni acute, quando la permeabilità vascolare è ancora aumentata, ma la migrazione dei leucociti non è più rilevata.

Immunoglobuline non specifiche

Di recente è stato introdotto l'uso di immunoglobuline umane non specifiche radiomarcate per la diagnosi dei siti di infiammazione/infezione. Il loro impiego è sicuro e semplice. Sono di origine umana, non causano reazioni allergiche o effetti locali, sono disponibili in commercio in kit pronti per l'uso. Le ^{111}In -HIg hanno mostrato buona sensibilità nelle infezioni polmonari ed addominali, e nell'infiammazione. Uno studio recente ha paragonato la precisione diagnostica di ^{111}In -HIg a quella dimostrata dai

leucociti marcati con ^{111}In nei processi infiammatori cronici, a carico dell'intestino. Le ^{111}In -HIg hanno mostrato buone sensibilità e specificità anche se la loro precisione diagnostica è minore, se paragonata a quella dei leucociti marcati con ^{111}In . Le principali indicazioni diagnostiche per le ^{111}In -HIg sono: lo studio di articolazioni ed ossa infiammate/infette, per le quali offrono eccellenti risultati; lo studio della febbre di origine sconosciuta. Nella diagnosi di endocardite mostrano scarsa sensibilità, forse a causa della elevata attività di fondo, non specifica, presente nel sangue circolante. Per finire, le ^{111}In -HIg possono essere usate con successo in molteplici malattie, con precisione diagnostica simile a quella dei globuli bianchi marcati. In altre patologie possono essere usate in luogo di leucociti marcati solo quando non ci fossero adeguate condizioni per la marcatura o la situazione clinica del paziente non permettesse il prelievo dei leucociti, come accade nei soggetti con agenesia granulocitaria.

Radiofarmaci che si legano a recettori specifici

Le tecniche di Medicina Nucleare comunemente applicabili, benché sensibili, sono spesso poco specifiche e, al momento, non è possibile distinguere l'infiammazione dall'infezione, e l'infiammazione cronica da quella acuta. Nella ricerca di maggiore specificità sono stati proposti ligandi radiomarcanti che si legano, in vivo, a specifici recettori, consentendo, così, una rilevazione non invasiva di cellule e tessuti specifici. Gli anticorpi monoclonali sono stati il primo esempio di questa nuova classe di radiofarmaci e, negli anni scorsi, sono stati proposti nuovi ligandi recettoriali.

Anticorpi monoclonali radiomarcanti

Anticorpi monoclonali radiomarcanti diretti contro antigeni di superficie dei leucociti o contro molecole di adesione endoteliali sono stati usati per la rilevazione di processi infiammatori. Essi sono facili da preparare e non presentano gli inconvenienti dei campioni biologici.

Anticorpi contro antigeni granulocitari

Il tipo di anticorpo monoclonale radiomarcato maggiormente usato è quello disponibile in

commercio come BW 250/183, sottoclasse IgG1, fornito come un kit a disponibilità immediata per la marcatura con ^{99}Tcm . I suddetti anticorpi si legano con alta affinità ($k_d=2 \times 10^9$) all'antigene non specifico cross-reagente 95 (NCA-95), il quale è espresso da granulociti umani, promielociti e mielociti. In seguito al legame, non si registra una significativa influenza sulle funzioni granulocitarie. Risultati promettenti sono stati conseguiti con l'uso di BW250-183 nello studio della malattia infiammatoria cronica dell'intestino. Lo studio di cui sopra ha dimostrato che, non venendo l'anticorpo escreto nel lume intestinale, non si possono intraprendere indagini quantitative. Buoni risultati sono stati forniti anche dallo studio di infezioni di protesi vascolari, protesi vascolari cardiache ed accessi polmonari. Nella diagnosi di infezione dell'osso gli accessi localizzati nei segmenti ossei distali sono diagnosticati con sensibilità maggiore rispetto a quelli a sede prossimale. Ciò probabilmente a causa di un più importante legame fisiologico dell'anticorpo all'osso contenente midollo, nei segmenti prossimali.

Citochine radiomarcate

Le citochine radiomarcate rappresentano una promettente classe di radiofarmaci peptidici con potenziale diagnostico in molte patologie. Le citochine agiscono attraverso una interazione con specifici recettori della membrana plasmatica, espressi da note popolazioni cellulari. I recettori per le citochine, di solito ad alta affinità, sono normalmente espressi a bassi livelli sulle cellule quiescenti, ma la loro espressione può essere modulata, incrementando durante l'attivazione. Molti complessi citochina-recettore sono coinvolti nelle infezioni, malattie auto-immuni, tumori e altre patologie. La patologica espressione recettoriale sulle cellule del tessuto interessato dal processo può costituire un segno per la diagnosi della malattia in esame. Molte citochine hanno un buon potenziale radiofarmaceutico e possono presentare le seguenti caratteristiche:

- basso peso molecolare;
- rapidi tempo di dimezzamento e di clearance ematica;
- alta affinità di legame ad uno specifico recettore;

- pronta disponibilità tramite le tecniche di DNA ricombinante;
- origine umana, ricombinante e assenza di immunogenicità.

Sebbene le citochine radiomarcate offrano buone prospettive per lo studio della fisiopatologia di molte malattie, fino ad oggi solo poche di esse sono state impiegate nella diagnosi di infiammazione e tumori.

IL-2

Caratteristica comune di varie condizioni patologiche quali malattie auto-immuni, rigetto di trapianto ed anche tumori è l'infiltrazione cronica del tessuto bersaglio da parte di cellule linfo-monocitarie. In seguito ad attivazione "in vivo", le cellule infiltranti esprimono sulla propria membrana plasmatica il recettore per l'IL-2. In virtù di ciò l'IL-2 radiomarcata è indicata nella rivelazione di un infiltrato cellulare mononucleato. Dopo iniezione endovenosa l'IL-2 radiomarcata si accumula nei siti sede di infiltrazione patologica a seguito dell'interazione con le cellule che esprimono il recettore ad alta affinità per l'IL-2. La sua radioattività, poi, ne consente il rilevamento in vivo, dall'esterno, attraverso le immagini scintigrafiche prodotte con g-camera. La scintigrafia con IL-2 radiomarcata, perciò, è in grado di mettere in risalto non tanto l'infiltrazione d'organo da parte di linfociti quiescenti, ma la presenza di linfociti T attivati ed è un marker dello stato di attività di processi immuno-mediati.

Antibiotici radiomarcati

È stato recentemente proposto un ulteriore approccio, utile alla ricerca dei siti di infezione, consistente nell'uso di antibiotici ad ampio spettro che si accumulano nel microrganismo bersaglio, in cui vengono metabolizzati. L'impiego di un chinolone marcato con ⁹⁹Tc: l'Infecton ha fornito lusinghiere prospettive. Si è così scoperto che la sede di infezione può essere debitamente apprezzata anche prima che vi si renda evidente una migrazione di leucociti radiomarcati.

CONCLUSIONI

Le tecniche di Medicina Nucleare sono ben note per la loro sensibilità e sono usate per lo screening ed il follow-up di molte condizioni patologiche. La medicina moderna ha sempre più bisogno di risposte specifiche, al fine di assolvere a problemi correlati con la diagnosi differenziale e con la necessità di fornire un indirizzo terapeutico specifico. Progressi fondamentali nella nostra conoscenza del processo fisiopatologico operante negli eventi patogeni hanno conferito un input importante allo sviluppo di nuove tecniche, basate sul riconoscimento delle specifiche tappe, che sottintendono ad ogni singola malattia. A tal proposito, nel decennio scorso sono stati elaborati numerosi nuovi radiofarmaci, in grado di legarsi a recettori specifici. La complessità dell'azione e dell'interazione di fattori cellulari e umorali nelle malattie infiammatorie è notevole e suggerisce che la diagnosi specifica di infiammazione dipenderà dalla creazione di nuovi radiofarmaci capaci di mettere in rilievo i meccanismi operanti nelle singole evenienze nosologiche. In breve, fra i traccianti non specifici il ⁶⁷Ga-citrate ha ancora un posto nella pratica clinica. La sua utilità è ben provata e, per alcune patologie quali la sarcoidosi e i linfomi, resta ancora il radiofarmaco di elezione. La radiomarcatura dei globuli bianchi, a dispetto dei propri svantaggi, rimane il metodo di riferimento ed in molti processi infiammatori acuti è la metodica di prima scelta. Tuttavia, la scoperta di nuovi radiofarmaci, specifici e non, consentirà una più facile e specifica diagnosi. Si prevede, quindi, che entro breve saremo in grado di porre una corretta diagnosi di infezione, di infiammazione e di processi auto-immunitari.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano il Prof. K.E. Britton per il suo sostegno morale e pragmatico nel corso della stesura della presente review. I suoi commenti e suggerimenti, nonché la sua cortese donazione di Infecton sono stati accolti con riconoscenza.

LA GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE TROMBOFILICO

THE MANAGEMENT OF INHERITED THROMBOPHILIA

SUMMARY

The recent progress achieved in physiopathology of haemostasis, the detection of new causes of inherited thrombophilia, the availability of modern and reliable diagnostics tests is to the base of the renewed attention of the practical clinician towards the pathogenesis, clinic and therapy of the thrombosis.

Key words: *Inherited thrombophilia, venous thrombosis, anticoagulant drugs.*

Il termine "trombofilia" esprime una tendenza anomala e, in senso più ampio, un maggiore rischio di sviluppare trombosi arteriose e venose.

In alcuni casi la trombofilia è uno status acquisito, spesso transitorio, conseguente ad eventi contingenti, talvolta patologici (traumi, interventi chirurgici, immobilità prolungata, gravidanza, puerperio, neoplasie, assunzione di anticoncezionali orali), a volte è una caratteristica, definita e definitiva, codificata dal patrimonio genetico individuale, più spesso, infine, può essere il frutto della combinazione tra cause genetiche ed acquisite.

Il paziente con trombofilia ereditaria ha una propensione alla trombosi, con manifestazioni a prevalente interessamento del distretto venoso che si palesano apparentemente senza causa e che sono caratterizzate da familiarità, insorgenza in età giovanile, tendenza alle recidive.

Le cause di trombofilia ereditaria da più tempo note sono quelle paradossalmente meno frequenti: le carenze di antitrombina (1965), di proteina C (1981) e di proteina S (1985) hanno una prevalenza percentuale che, nella popolazione generale, è cumulativamente inferiore allo 0,5%.

La resistenza alla proteina C attivata (APC-resistenza, dovuta nel 90% dei casi a mutazione Leiden), l'iperprotrombinemia e l'iperomocisteinemia moderata sono, invece, accomunate dalla loro recente scoperta (1993-1996), dall'ampia diffusione, con una prevalenza nella popolazione italiana che oscilla intorno al 2-3% (fino al 15-20% ed oltre per quanto concerne alcune forme di iperomocistenemia lieve-moderata), e dal fatto di avere un "potenziale trombofilico" ridotto.

Spesso, in questi casi, l'innescò dell'evento trombotico è dovuto al

Raffa S., Marci M.*

Servizio di Patologia Clinica
* Unità Operativa di Medicina
Interna,
Ospedale di Subiaco, ASL RM/G

Corrispondenza:
Salvatore Raffa
Servizio di Patologia Clinica
Ospedale di Subiaco
Località Colle Cisterna
00028 Subiaco
Tel. 07748115294-295
Fax 07748115295

ruolo decisivo giocato dalla presenza contemporanea di fattori predisponenti acquisiti e/o di difetti ereditari multipli.

I difetti genetici alla base delle trombofilie ereditarie possono essere schematizzati in:

- mutazioni che condizionano una sintesi in difetto (*carenze quantitative di AT, PC e PS*) o in eccesso (*iperprotrombinemia*) della proteina;
- mutazioni che determinano la produzione di proteine dalla conformazione alterata e malfunzionanti (*difetti qualitativi di AT, PC e PS*) o dalla alterata stabilità (*fattore V Leiden*, resistente all'inattivazione di proteina C attivata);
- mutazioni che causano alterazioni qualitative o quantitative di enzimi coinvolti nel metabolismo degli aminoacidi (*iperomocisteinemia*).

Nella Tabella 1 sono schematicamente riassunti i diversi difetti trombofilici congeniti con le percentuali di prevalenza nella popolazione generale e nei pazienti con trombosi venosa.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Omozigosi

Nei difetti genetici delle proteine anticoagulanti naturali (AT, PC, PS) l'omozigosi è rarissima e, quasi sempre, di estrema gravità clinica. La carenza omozigote di AT è incompatibile con la vita, eccezion fatta per la variante di AT con difettoso legame eparinico che è in ogni caso gravata da un altissimo rischio trombotico, anche arterioso. Le carenze omozigoti di PC e PS sono associate alla purpura fulminans, patologia caratterizzata da gravi manifestazioni ischemico-necrotiche a carico di visceri, cute e sottocutaneo che insorgono sin dall'età neonatale. Analogamente, stati di iperomocisteinemia

severa da difetto omozigote dell'enzima cistationina-beta sintetasi (omocistinuria) sono correlati a gravi e precoci manifestazioni tromboemboliche venose e arteriose (Mc Cully, 1969).

Gli stati di omozigosi per la mutazione Leiden e per l'iperprotrombinemia sono più frequenti e benigni anche se in entrambi i casi essi causano un forte incremento del rischio trombotico.

Eterozigosi

I difetti eterozigoti di AT, PC, PS, l'eterozigosi per mutazione Leiden e per l'iperprotrombinemia, l'iperomocisteinemia moderata sono responsabili di manifestazioni cliniche simili, tipicamente a carico del distretto venoso, tra cui la trombosi venosa profonda (TVP) con o senza tromboembolia polmonare (TEP) è quella più frequente (90% dei casi). La trombosi dei distretti cerebrale e mesenterico (5%) è inusuale ma fortemente specifica, mentre la tromboflebite superficiale, anch'essa rara (5%), si associa con maggiore frequenza all'APC-resistenza o alle carenze di PC o PS e non, per oscure ragioni, alla carenza di AT.

L'insorgenza del primo episodio trombotico in età giovanile (<45 anni) è caratteristica di oltre il 70% dei pazienti, mentre la recidiva ha luogo nella metà dei casi.

STRATEGIE PROFILATTICHE E TERAPEUTICHE

Come gestire il paziente trombofilico? Quali strategie profilattiche e terapeutiche adottare? Non disponendo di informazioni frutto di trials clinici controllati, le risposte a questi quesiti vanno attualmente ricercate in linee guida o in documenti di consenso messi a punto

Tab. 1 – Prevalenza stimata delle trombofilie ereditarie (da Lensing et al., parz. modificata)

	Popolazione generale	Pazienti con TVP
Carenza di Antitrombina	0.03-0.05%	1%
Carenza di Proteina C	0.2%	1-3%
Carenza di Proteina S	< 0.2%	1-3%
Resistenza alla prot. C attivata (mutazione Leiden)	2-15%	20%
Iperprotrombinemia (mutazione G20210A)	2-3%	8-16%
Iperomocisteinemia (mutazione MTHFR C677T)	14-18%	22-25%
Mutazione Leiden + mutazione G20210A	-	1.4%
Mutazione Leiden + mutazione MTHFR C677T	-	2.5%
Alte concentrazioni di fattore VIII	10-15%	6-8%

sulla base di informazioni dedotte da case-report e da studi epidemiologici di limitata numerosità.

La profilassi primaria

Nel trombofilico asintomatico la profilassi anticoagulante, in condizioni normali, non è indicata. Il costo dei farmaci e del monitoraggio del livello di anticoagulazione e, soprattutto, il rischio emorragico, specie nel giovane, sono troppo elevati rispetto ai potenziali benefici, considerando anche che oltre la metà di questi pazienti resta asintomatica per tutta la vita e che, in ogni caso, essi non presentano una mortalità superiore a quella della popolazione generale.

Una profilassi anticoagulante, al contrario, è necessaria nel momento in cui l'individuo è esposto a stati incidentali di rischio protrombotico.

- I carenti di AT, PC e PS mostrano una forte incidenza di trombosi postchirurgica con percentuali che variano dal 20%, in chirurgia addominale, al 40% ed oltre in chirurgia ortopedica ed oncologica. In questi casi è indicato l'uso di eparina calcica (15000 UI/die) o di eparine a basso peso molecolare (LMWH 2000 U/die) a partire da qualche ora prima dell'intervento e per tutta la durata dell'ospedalizzazione o fino al completo recupero della mobilità. Una eparinizzazione più intensa può essere disposta nella chirurgia ad alto rischio (eparina calcica 25000 UI/die o, in alternativa, LMWH 4000 U/die).
- Per le gestanti la decisione su tempi e modalità di profilassi dipende dalla natura del difetto trombofilico. In gravidanza e nel puerperio la frequenza con cui la trombosi si manifesta oscilla intorno al 30-45% nel deficit di AT, al 15-20% nelle carenze di PC e PS e al 10-30% nell'APC-resistenza. Condizioni di rischio contenuto (APC-resistenza eterozigote, iperprotrombinemia, deficit di PC o di PS) possono giovare di profilassi eparinica negli ultimi tre mesi di gestazione e nelle prime due settimane di puerperio (eparina calcica 15000 UI/die o, in alternativa LMWH 2000 U/die). Nelle condizioni a più alto rischio (carenze di antitrombina, difetti trombofilici combinati) la profilassi va protratta per tutta la gravidanza e, almeno, per le quattro settimane successive al parto, utilizzando piene dosi di eparina calcica (25000 UI/die) e mantenendo i valori di aPTT-ratio

compresi tra 1,3 e 1,5.

- Subito dopo il parto, la puerpera può essere svezzata dall'eparina e trattata con anticoagulanti orali, sempre che non allatti al seno, a dosi tali da mantenere l'INR tra 2 e 3, oppure trattata con le LMHW a dosi di 2000-4000 U/die.
- La carenza di AT e la mutazione Leiden moltiplicano la percentuale di rischio trombotico durante assunzione di anticoncezionali orali; in questi casi è sempre consigliabile orientare le pazienti verso altri metodi contraccettivi riservando gli estro-progestinici al solo uso terapeutico, dopo aver valutato attentamente i benefici e gli eventuali rischi.

La profilassi secondaria

L'opportunità di prescrivere una terapia anticoagulante a lungo termine ("long-term" o "life-long") nel paziente trombofilico che sia già incorso in una trombosi, resta un dilemma con il quale il clinico deve spesso confrontarsi.

L'orientamento attuale è quello di riservare la terapia anticoagulante long-term

- ai pazienti che abbiano subito un episodio trombotico grave, con potenziale pericolo di vita (TEP, trombosi cerebrale);
- ai portatori di difetti ereditari combinati, dopo un primo evento trombotico;
- ai pazienti in cui il contatto con i fattori di rischio circostanziale si protragga nel tempo (immobilizzazione definitiva, neoplasie), anche in assenza di una pregressa trombosi;
- ai pazienti con trombosi recidivanti.

In tutti i casi si ritiene efficace una terapia anticoagulante orale calibrata su valori di INR compresi tra 2 e 3; un'anticoagulazione più intensa (INR 3-4,5) è utile solo in caso di recidiva durante trattamento anticoagulante in range terapeutico.

Il trattamento dell'episodio acuto

L'evento trombotico acuto che insorge nel paziente trombofilico si giova, tranne che in rarissime eccezioni, delle medesime strategie terapeutiche che si riservano al paziente senza difetti trombofilici.

Premesso che la scelta del tipo di eparina è condizionata dalla severità del quadro clinico e dal grado di assistenza che il paziente può ricevere,

Tab. 2 – Trombofilie ereditarie e strategie profilattico-terapeutiche	
Profilassi primaria	
<i>Fattori di rischio</i>	<i>Strategie</i>
Nessuno	Nessuna profilassi farmacologica
Chirurgia generale-immobilità prolungata	- Eparina calcica 15000 UI/die - in alternativa LMWH 2000 U/die Da due ore prima dell'intervento per tutto il periodo della degenza o fino al completo recupero della mobilità.
Chirurgia ad alto rischio trombotico (ortopedica – oncologica)	- Eparina calcica 25000 UI/die - in alternativa LMWH 4000 U/die Da due ore prima dell'intervento per tutto il periodo della degenza o fino al completo recupero della mobilità.
Gravidanza	- Eparina calcica 10000-15000 UI/die - in alternativa LMWH 2000 U/die Dal III° trimestre a due settimane dopo il parto*.
Gravidanza ad alto rischio (carenze di AT o difetti trombofilici multipli)	- Eparina calcica 25000 UI/die - in alternativa, dal II° trimestre, LMWH 4000 U/die Per tutta la gravidanza fino ad almeno quattro settimane dopo il parto*.
*Puerperio	- Eparina calcica 10000-25000 UI/die - in alternativa LMWH 2000-4000 U/die - oppure anticoagulanti orali (per donne che non allattano al seno) con INR 2-3
Uso di estro-progestinici	Sconsigliato a scopo anticoncezionale nella carenza di AT, nell'APC-resistenza e nei difetti trombofilici multipli
Profilassi secondaria	
<i>Condizioni</i>	<i>Strategie</i>
Paziente con pregressa TVP senza complicanze emboliche	Anticoagulanti orali (INR 2-3) short-term (6 mesi)
Paziente con pregressa TVP emboligena e/o che abbia causatopotenziale pericolo di vita (TEP – trombosi cerebrale)	Anticoagulanti orali (INR 2-3) long-term
Paziente con pregressa TVP e difetti trombofilici multipli	Anticoagulanti orali (INR 2-3) long-term
Paziente con pregressa TVP e fattori di rischio circostanziale che si protraggono per tempo indefinito	Anticoagulanti orali (INR 2-3) long-term
Pazienti con TVP recidivanti	Anticoagulanti orali (INR 2-3) long-term
Pazienti con recidiva di TVP in terapia anticoagulante in range terapeutico	Anticoagulanti orali (INR 3-4,5) long-term
Trombosi acuta	
<i>Condizioni</i>	<i>Strategie</i>
Paziente con TVP e/o TEP che abbia possibilità di cure intensive	Eparina sodica, bolo di 5000 UI seguito da infusione 1000 UI/h (aPTT ratio 1,5-2,5) oppure bolo di 80 UI/Kg seguito da infusione 18 UI/Kg per 5-6 giorni + anticoagulanti orali a dosi piene fino al raggiungimento di INR 2-3; quindi terapia anticoagulante orale short-term o long-term a seconda dei casi
Paziente con TVP a basso rischio emboligeno o impossibilitato o impossibilitato a ricevere cure intensive	Eparina calcica 12500 UI per 2-3 volte al dì o, in alternativa, LMWH 100 U/kg/die.

l'eparina sodica in infusione è indicata, secondo il classico schema posologico, nei pazienti più compromessi (TEP) e nei casi in cui essi possano giovare di cure intensive, mentre l'eparina calcica e le LMWH trovano indicazione esclusiva, a nostro avviso, nelle TVP distali degli arti inferiori senza complicanze emboliche o nei casi in cui sia impossibile ospedalizzare il paziente.

Attualmente è prassi comune associare all'eparina gli anticoagulanti orali sin dalle prime fasi della terapia, in modo da raggiungere il target terapeutico (INR 2-3) entro la quinta/sesta giornata; questi protocolli che prevedono una breve eparinizzazione sono gravati da un minor rischio di piastrinopenia da eparina e di sindrome occlusiva microvasale correlata. L'obiettivo di una breve eparinizzazione, peraltro, non dovrà tradursi in una "eparinizzazione troppo breve". Gli anticoagulanti orali, antagonisti della vitamina K, oltre a ridurre le concentrazioni dei fattori K dipendenti riducono anche l'attività delle proteine anticoagulanti naturali C ed S. Nelle fasi di induzione della TAO può, quindi, verificarsi uno squilibrio tra fattori procoagulanti K-dipendenti e anticoagulanti naturali dovuto alla loro diversa emivita, più lunga per i fattori II, IX e X, più breve per la proteina C. Una sospensione precoce dell'eparina, nonostante il concomitante raggiungimento di range terapeutici di INR, può dar luogo ad una condizione trombogena fino a che tutti i fattori procoagulanti K-dipendenti non siano stati completamente inibiti, cosa che normalmente avviene entro 96 ore dall'inizio della terapia anticoagulante orale.

Dopo l'episodio acuto, in tutti i casi in cui non vi sia indicazione ad una strategia "long-term", la terapia anticoagulante orale può essere protratta per 6 mesi ("short-term").

L'uso di concentrati purificati di AT o di PC, infine, è indicato esclusivamente nelle carenze di AT con resistenza all'eparina e nella purpura fulminans neonatale da deficit omozigote di PC.

La terapia dell'iperomocisteinemia

L'iperomocisteinemia, una volta diagnosticata, può essere vantaggiosamente trattata tanto nella fase di profilassi primaria o secondaria quanto in fase acuta. Gli schemi terapeutici consigliati, basati su una supplementazione vitaminica giornaliera (acido folico 0,5-1 mg/die, vitamina B12 0,5 mg/die, piridossina 50-100 mg/die), si sono rivelati efficaci nella correzione del difetto, a fronte di un basso costo e dell'assoluta assenza di effetti collaterali.

Trials clinici, ancora in corso, ci consentiranno di valutare appieno se la correzione del difetto potrà tradursi anche in un contenimento del rischio trombotico.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La diagnosi di un difetto trombofilico, soprattutto se incidentale, impone una tempestiva ed esauriente informazione del paziente; evitando inutili ed infondati allarmismi questi dovrà essere sensibilizzato

- a condurre uno stile di vita che preveda, ad esempio, il controllo ponderale ed un'adeguata attività fisica;
- a collaborare con i sanitari nel caso in cui sia opportuno procedere a studi di screening familiare;
- a segnalare tempestivamente il proprio status trombofilico in concomitanza di fattori di rischio trombotici incidentali, in modo da consentire la messa a punto di una adeguata profilassi.

BIBLIOGRAFIA

1. DE STEFANO V., FINAZZI G., MANNUCCI P.M.: Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531-3544.
2. LANE D.A., MANNUCCI P.M., BAUER K.A., BERTINA R.M., BOCHKOV N.P., BOULYJENKOV V. et al.: Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-662.
3. LANE D.A., MANNUCCI P.M., BAUER K.A., BERTINA R.M., BOCHKOV N.P., BOULYJENKOV V. et al.: Inherited thrombophilia: part 2. *Thromb Haemost* 1996; 76: 824-834.
4. PERRY D.J.: Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood Rev* 1994; 8: 37-55.
5. DAHLBÄCH B.: The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1-43.
6. DAHLBÄCH B.: Resistance to activated protein C caused by the factor V R506Q mutation is a common risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 483-488.
7. BERTINA R.M.: The prothrombin 20210G to A variation and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 339-342.
8. CATTANEO M.: Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81:165-176.
9. ROSENDAAL F.R.: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173.
10. FREEDMAN M.D.: Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 196-209.
11. WEITZ J.I.: Low-Molecular-Weight Heparin. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
12. HIRSH J., WARKENTIN T.E., RASCHKE R., GRANGER C., OHMAN E.M., SALEN J.E.: Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. *Chest* 1998; 114: 489S: 510S.

SVILUPPO DELLA FUNZIONE VISIVA NEL NEONATO E NELL'INFANZIA: LA PREVENZIONE DELL'AMBLIOPIA

Izzi D.

Oculista
Azienda USL RM/G

THE VISUAL FUNCTION IN THE NEWBORN: PREVENTION OF AMBLYOPIA

SUMMARY

Main steps of physiological development of visual function in baby and childhood periods are pointed out. With particular attention to factors able to hinder it and generate amblyopia, so called lazy eye, symptoms more often connected with this condition are analysed and attention is put on those aspects pediatrician has to consider in his routinary visit and on advices he can give parents.

Key words: *Visual function, amblyopia, prevention.*

Il tema della fisiologica evoluzione della funzione visiva, dai primi giorni di vita fino alla sua completa formazione, e delle cause principali che possono ostacolarla o rallentarla è sicuramente di grande interesse. I sistemi ed i semplici tests da attuare giornalmente nell'attività di visita rientrano in quelle forme di medicina e prevenzione che a me piacciono particolarmente perché efficaci ed immediatamente pratici.

LO SVILUPPO DELL'ACUTEZZA VISIVA NEL NEONATO E FATTORI IN GRADO DI ALTERARLO

Il neonato umano è in grado di discriminare luci di varia intensità, identifica angoli di 7,5°, è sensibile a stimoli in movimento ed apprezza disomogeneità di campo. Secondo Lewis e coll. (1979) i neonati percepirebbero solo stimoli temporali nel campo visivo; a 2 mesi e mezzo sarebbe comparsa anche la visione per stimoli nasali.

È verosimile che verso i due mesi si manifesti un brusco cambiamento nella qualità della visione. Infatti nei primissimi mesi è possibile che ciò che il neonato ricerca nella visione sia solamente la massima attività provocabile nel suo sistema visivo; l'acutezza visiva aumenta poi progressivamente fino ai sei mesi, raggiungendo a tale età valori di 10/10.

È accertato, al di là di ogni ragionevole dubbio, che la completa maturazione delle connessioni retino-corticali e la definitiva

Corrispondenza:
Domenico Izzi
Ambulatorio Oculistico
Ospedale di Subiaco
Località Colle Cisterna
00028 Subiaco
Tel. 07748115292

strutturazione della corteccia visiva possono essere alterate qualora nel neonato o nella primissima infanzia intervengano fattori che alterino quantitativamente o qualitativamente il flusso di informazioni visive.

Ciò può avvenire o per una deprivazione globale della visione delle forme (occlusione binoculare o ametropie bilaterali importanti), oppure per una abnorme interazione binoculare (alterazione dell'equilibrio fra gli input sensoriali dei due occhi come negli strabismi monoculari o nelle occlusioni monoculari).

Conseguenze della deprivazione visiva, soprattutto di quella di marcata entità, si manifestano al livello del corpo genicolato laterale sotto l'aspetto di una progressiva atrofia delle cellule delle lamine connesse con l'occhio deprivato e, al livello della corteccia striata, con una progressiva alterazione della dominanza oculare a favore dell'occhio non deprivato.

PERIODO DI SENSIBILITÀ, DURATA DELLA DEPRIVAZIONE E REVERSIBILITÀ DEI SUOI EFFETTI

I fattori di perturbazione cui si è accennato agiscono solo se operanti in un periodo di plasticità corticale che, nell'uomo va dalla nascita fino ai 5-6 anni.

Va ricordato come importante che riduzioni anche notevoli della funzione visiva possono conseguire a periodi di deprivazione sorprendentemente brevi (bendaggi monoculari di pochi giorni per corpi estranei o abrasioni corneali!).

La reversibilità dell'ambliopia dipende in maniera determinante dall'età dell'insorgenza, dalla durata del fattore ambliogeno, dall'età in cui viene posta diagnosi ed iniziata la conseguente terapia.

Anche se comunemente viene considerata come massima età di possibile recupero quella di 7-8 anni, è esperienza comune di qualunque oftalmologo assistere talvolta a recuperi visivi inaspettatamente completi in età intorno ai 10-12 anni; ciò autorizza sempre ad un tentativo di terapia occlusiva in queste età avanzate.

Negli ultimi tempi questo concetto di plasticità corticale, strettamente limitato al periodo iniziale della nostra vita, è stato messo in discussione dai recenti sistemi di rieducazione visiva (biofeedback)

che consentono, in alcuni soggetti, recuperi nella vita giovanile ed adulta.

ASPETTI CLINICI E DIAGNOSI DELL'AMBLIOPIA

Numerose sono le condizioni patologiche che possono portare all'ambliopia (occhio pigro), fra le quali soprattutto difetti visivi di grado medio-elevato (miopie, ipermetropie, astigmatismi), particolarmente quando si creano condizioni di marcata differenza di refrazione tra i due occhi (anisometropia).

Ben nota è l'ambliopia legata agli strabismi, che presentano una riconoscibilità relativamente semplice nelle forme eclatanti ma non altrettanto nelle forme non infrequenti di microstrabismo.

Una deprivazione dello stimolo visivo può chiaramente essere provocata da una malattia organica che riduca la funzionalità di uno o di entrambi gli occhi, come nel caso delle cataratte congenite, o dal nistagmo.

Trattandosi di piccoli pazienti, non in grado di riferire la giusta importanza di un disturbo e spesso non in grado di considerarlo tale per mancanza di confronto con la normalità, risulta di notevole importanza una attenzione da parte dei pediatri, e spesso anche da parte dei genitori, verso una ampia serie di sintomi o atteggiamenti del bambino. La sottovalutazione, spesso cronica, di questi sintomi porta a diagnosi di occhio pigro poste anche in età avanzate o, non di rado, senili.

È corretto sospettare un disturbo visivo, ed una conseguente possibile ambliopia, in bambini che si lamentino di cefalee o di affaticamenti visivi nell'applicazione per vicino (astenopia), di episodiche diplopie mono o binoculari, oppure che presentino una facile tendenza alla lacrimazione (epifora) ed a disturbi infiammatori degli annessi oculari (blefariti, congiuntiviti).

Va sempre considerata possibile l'origine oculare in caso di anomale inclinazioni del capo con conseguente torcicollo e deviazioni del primo tratto della colonna.

Molto utile è un routinario controllo del colore della pupilla che deve essere nero intenso oppure mostrare un riflesso rosso brillante quando illuminata frontalmente; la perdita di queste caratteristiche e la comparsa di un colore biancastro

è tipico delle cataratte congenite, della persistenza di vitreo primitivo iperplastico o del retinoblastoma. Il nistagmo nelle sue varie forme è di facile diagnosi, ricordando che piccole scosse di nistagmo orizzontale sono fisiologiche nelle posizioni estreme di sguardo. Parte di queste informazioni possono essere sicuramente riferite ai genitori in modo da sensibilizzarli verso il precoce riconoscimento di una ambliopia. Un semplicissimo sistema domestico per evidenziare la presenza di una non uguale funzionalità dei due occhi è quello di coprirne alternativamente uno o l'altro con una mano mentre il bambino guarda una cosa che lo attira particolarmente e chiedendogli se la percepisce nella stessa maniera; se il piccolo ancora non parla, istintivamente scenserà la mano del genitore quando questa coprirà l'occhio migliore.

IMPORTANZA DEI DEPISTAGES OCULISTICI NELL'INFANZIA

Il depistage ha lo scopo di portare ad un tempestivo, precoce ed approfondito esame oculistico, onde procedere alla identificazione ed alla rimozione di quei fatti patologici che potrebbero alterare l'armonico sviluppo della funzione visiva. Un'alterazione dell'apparato oculare, oltre tutto, può sfociare facilmente, nel bambino, anche in turbe psicosomatiche che rendono difficoltoso il suo inserimento nell'ambiente sociale talvolta inducendo una notevole riduzione delle capacità di apprendimento tali da simulare un ritardo psichico.

Per questo ogni bambino sino all'età di 10-12 anni dovrebbe essere oggetto di periodici esami specialistici. Uno schema, se non ideale, per lo meno soddisfacente, di detti controlli dovrebbe prevedere:

1. Una visita oculistica da parte dell'oftalmologo in tutti i neonati (in particolare in quelli ad alto rischio) prima che questi vengano dimessi dall'ospedale.
2. Verso i 3 anni, e comunque sempre all'ingresso della scuola materna, dovrebbe essere eseguito un controllo alla ricerca di vizi di refrazione, di alterazioni della motilità oculare, di ambliopia, nonché, ovviamente, di eventuali alterazioni organiche.
3. Un ulteriore controllo dovrebbe effettuarsi fra i 5 ed i 10 anni, meglio se eseguito agli inizi della scuola dell'obbligo e ripetuto dopo i primi due o tre anni di attività scolastica.

CONCLUSIONI

Mentre la più comune preoccupazione che un genitore manifesta durante una visita oculistica del figlio è sull'esistenza o meno di difetti visivi e sul loro incremento nel tempo, l'ambliopia è la condizione che crea una vera menomazione visiva, costante per tutta la vita futura del bambino in caso di tardivo riconoscimento, verso la quale devono essere quindi compiuti tutti i possibili sforzi di prevenzione.

BIBLIOGRAFIA

1. CAMPOS E.C.: Some thoughts on visual function testing in neonates, Atti 2° Congresso International Pediatric Ophthalmology Society, 1979; 57-66.
2. DUKE-ELDER S.: System of ophthalmology, Vol. V, H. Kimpton, London, 1970.
3. MARAINI G.: Lo sviluppo dell'acutezza visiva e fattori capaci di perturbarlo, Atti del 2° Corso di Aggiornamento A.P.I.M.O., 1980; 107-112.
4. BIANCHI C., BRANCATO R., BANDELLO F.: Manuale di oftalmologia essenziale, 1995; 54-56.
5. LEPARD C.W.: Comparative changes in the error of refraction between fixing ed amblyopic eyes during growth and development, Amer. J. Ophthal., 1975; 80: 485-487.
6. PALIAGA G.P.: I vizi di refrazione. Ed. Minerva Medica, 1979.
7. BOLES CARENINI B., RABOTTINI C.: Depistages oculistici nell'infanzia, Atti del 2° Corso di aggiornamento A.P.I.M.O., 1980; 153-164.

FINALITÀ DELLA MEDICINA DELLO SPORT, QUALE DISCIPLINA SCIENTIFICA MULTIDISCIPLINARE

Compagno S.

U.O. Materno-infantile e
Medicina dello Sport
Distretto Sanitario di Tivoli
ASL RM/G

FINALITY OF THE SPORTS MEDICINE

SUMMARY

The Author summarises the finalities of the sports medicine in reference to the deontological legal-physician and ethical problems and describes the role of the legal-physician in the ASL RM/G.

Key words: *Doping, ethic.*

PREMESSA

Il movimento e l'attività fisica sono un'esigenza biologica fondamentale per l'uomo.

L'attività fisica è uno dei mezzi più validi non solo per favorire uno sviluppo ottimale dell'organismo, ma anche per conservare ad esso la sua efficienza, limitando così quei fenomeni regressivi che subentrano nella seconda metà della vita (1).

La storia dell'attività motoria è la storia dell'uomo e l'esercizio fisico è una delle più antiche pratiche terapeutiche.

Le origini storiche della medicina dello sport si confondono nell'antica Grecia (dal 776 a.c. ad Olimpia si svolgevano le Olimpiadi, celebrazioni religiose che prevedevano vere gare di atletica) e nell'era Romana (i Romani, peraltro, finalizzavano la ginnastica alla preparazione militare).

Durante il Medioevo le attività motorie, praticate per dimostrare destrezza e abilità, erano quasi tutte legate all'esercizio delle armi.

Dal Rinascimento iniziò un nuovo concetto dell'esercizio fisico

Corrispondenza:
Dr. Silvio Compagno
U.O. Materno – Infantile e
Medicina dello Sport
Distretto Sanitario di Tivoli
P.zza Massimo, 1
00019 Tivoli
Tel. 07743164737

Tab. 1 – Obiettivi

1. la promozione di un normale sviluppo psicomotorio;
2. l'accertamento dell'idoneità psico - fisica alla attività sportiva, ricreativa e agonistica;
3. l'educazione sanitaria alla pratica delle attività sportive.

Tab. 2 – Finalità della Medicina dello Sport

<p>PREVENZIONE (valutazione dell'atleta con specifici protocolli medico - sportivi)</p> <p>RICERCA (studi neuro - fisiologici sulle modifiche indotte nell'organismo dall'attività sportiva)</p> <p>DIAGNOSI E CURA (aspetto traumatologico)</p> <p>RIABILITAZIONE</p>
--

concepito non solo come divertimento, ma anche come affermazione delle proprie capacità personali, frutto di esercizi ed abilità ed espressione di una educazione ad una convivenza sociale.

Nel 1896, con l'organizzazione delle "Olimpiadi moderne", torna la concezione ludica dello sport che, però, è finalizzato alla vittoria: è un gioco con regole e vincitori.

La nascita della moderna medicina dello sport avviene nel 1910, con la pubblicazione dei primi testi che analizzano i rapporti tra lo sport e l'organismo umano e le problematiche mediche relative ai vari sport.

Nell'ultimo trentennio, la Medicina dello Sport si evidenzia in tutta la sua importanza clinica e scientifica, assume sempre più un ruolo propositivo e indica gli obiettivi prioritari da perseguire.

La Medicina dello Sport così è diventata una disciplina orientata non solo alla diagnosi e cura, ma anche alla valutazione, quindi alla prevenzione, al controllo periodico ed allo studio dell'atleta.

La moderna Medicina dello Sport studia non solo le caratteristiche morfo - fisiologiche dell'atleta, ma valuta anche le sue qualità organico - funzionali, al fine di definirne la "performance" sportiva e si propone di indagare le reazioni e gli adattamenti specifici dell'organismo alle differenti sollecitazioni della disciplina praticata (2).

La conoscenza completa degli aspetti fisiologici, clinici e tecnici, sorretta dal supporto strumentale della diagnostica per immagini, consente una diagnosi sempre più precoce di eventuali patologie e la messa a punto di tecniche sempre più idonee a favorire il recupero completo e funzionalmente valido dell'atleta infortunato (3).

Ovviamente l'insieme delle conoscenze legate alla

clinica medico - sportiva è un'utile informazione per il tecnico, al fine di realizzare un programma di allenamento in grado di produrre gli adattamenti migliori e di conseguenza il miglior rendimento sportivo.

La medicina dello sport, nel corso degli anni, è divenuta una disciplina di iniziativa, ha avuto la sua collocazione universitaria (4) ed ha acquisito una "valenza sociale" per la notevole quota-parte di popolazione che a livello fisico-addestrativo, ricreativo, preventivo di mantenimento e agonistico pratica attività sportive.

Il "contenuto sociale" è oggi ampliato dall'impegno sempre maggiore nell'avviare alle attività sportive anche i soggetti portatori di malattie invalidanti o handicap (5).

Questa funzione "sociale" dello sport si esplica su due livelli principali:

1. livello educativo e formativo

Nei più giovani lo sport:

- aumenta la socializzazione, l'auto - efficacia, la voglia di riuscire, la concentrazione e l'attenzione;
- educa alle regole ed alla programmazione;
- insegna il rispetto;
- facilita l'autocontrollo;
- stimola l'attività cognitiva intelligente.

2. livello igienico-sanitario

Per tutta la popolazione, lo sport ha una funzione volta alla promozione della salute ed alla prevenzione delle malattie.

È noto a tutti che l'attuale cambiamento della nostra società verso uno stile di vita sedentario si riflette in una minore condizione di forma fisica, con il contemporaneo incremento della prevalenza di malattie di natura cardiocircolatoria.

Gli studi epidemiologici illustrano chiaramente gli effetti benefici dell'esercizio fisico ai fini di:

- prevenzione di disfunzioni delle arterie coronarie;
- miglioramento del profilo dei lipidi nel sangue;
- mantenimento della pressione arteriosa nei limiti di sicurezza;
- controllo del peso corporeo;
- controllo del diabete mellito;
- mantenimento della densità ossea negli anziani.

Tab. 3 – Esempi di alcuni sport che richiedono accertamenti integrativi obbligatori	
SPORT	ESAMI INTEGRATIVI “obbligatori”
Motociclismo velocità, automobilismo, sci alpino	Visita neurologica + E.E.G. alla 1° visita
Tiro a segno e tiro a volo	Visita O.R.L. + audiometria
Boxe	Visita neurologica, visita oculistica, visita O.R.L. + audiometria

LA MEDICINA DELLO SPORT NELL'AMBITO DELLA A.S.L. RM/G

Gli specialisti in medicina dello sport operanti nella Azienda USL RM/ G si occupano soprattutto degli aspetti preventivi e valutativi della disciplina.

Nel territorio dell'Azienda USL sono attivi cinque ambulatori di Medicina dello Sport inseriti nei presidi sanitari di Guidonia, Tivoli, Subiaco, Palestrina e Colferro.

In essi vengono sottoposti a visita i soggetti che praticano attività sportiva, secondo i protocolli stabiliti dal decreto legge sulla Medicina dello Sport del 1982 (6).

Tali protocolli, tuttora in vigore, prevedono, oltre ad alcune indagini standard di 1° livello, richieste per tutti (visita medica, ECG, esame urine, prova da sforzo e spirometria), altri esami specialistici “integrativi”, diversi secondo il tipo di attività sportiva praticata, che vengono effettuati dagli specialisti nei Distretti Sanitari e/o Ospedali dell'Azienda (Tab. 3).

FUNZIONI DELLA MEDICINA DELLO SPORT

1. stabilire i livelli normali di efficienza fisica dell'uomo;
2. stabilire metodiche e tecniche per migliorare questi livelli di efficienza ed applicarle al singolo individuo;
3. escludere eventuali patologie che possano compromettere l'integrità fisica del soggetto che voglia praticare attività sportiva;

Tab. 4 – Accertamenti diagnostici di livello superiore (II° e III° livello)
(effettuati su richiesta del medico dello sport per approfondire sospetti diagnostici)
Nella diagnostica cardiologica sono esami di II° livello: – Ecocardiogramma – Test da sforzo massimale – Stress - eco – Elettrocardiografia dinamica (Holter) – Test ergospirometrico.
Sono esami di III° livello: – studio elettrofisiologico transesofageo – “ tilt – test”

4. stabilire i limiti entro i quali soggetti portatori di patologie o handicap possano svolgere attività fisica senza avere danno e, possibilmente, migliorare il loro livello di vita;
5. curare le patologie derivanti dalla pratica dell'attività sportiva;
6. curare per mezzo dell'esercizio fisico (“sport - terapia“) traumatizzati, convalescenti, cardiopatici, asmatici, diabetici, depressi psichici.

DEONTOLOGIA E MEDICINA LEGALE IN MEDICINA DELLO SPORT

Un aspetto particolare e delicato nell'ambito dell'attività di medicina dello sport è quello delle problematiche medico - legali e deontologiche che riguardano soprattutto il rilascio dell'idoneità sportiva ed il doping (7,8).

A questo proposito, nel capitolo del Codice di Deontologia Medica dedicato alla Medicina dello Sport, si precisa:

(art. 90) “ Accertamenti idoneità fisica”

La valutazione dell'idoneità alla pratica degli sport deve essere ispirata ad esclusivi criteri di tutela della salute e dell'integrità fisica e psichica del soggetto.

(art. 91) “Idoneità, valutazione medica”

“Il medico è tenuto a far valere, in qualsiasi momento e occasione, la sua potestà di valutare se un atleta può intraprendere o proseguire la preparazione atletica e la prestazione agonistica”.

(art. 92) "Uso sostanze dopanti"

"Il medico non deve utilizzare trattamenti farmacologici o di altra natura che possano influenzare artificialmente le prestazioni di un atleta, soprattutto qualora tali interventi agiscano, direttamente o indirettamente, modificando il naturale equilibrio psico - fisico del soggetto".

RIFLESSIONE BIOETICA

Il medico dello sport deve sentirsi responsabile della salute delle persone che ha visitato e valutato e deve controllare che, in seguito, l'attività sportiva non provochi danni, specie tra i più giovani (9).

Gli atleti, specialmente di livello medio - alto, sono sottoposti ad allenamenti severi con carichi di lavoro crescenti, secondo i più aggiornati studi di neurofisiologia e ad un condizionamento psicofisico per accrescere la competitività e quindi il rendimento.

Tutto ciò per i più giovani può creare danni da sovraccarico funzionale, alterazioni neuro - ormonali e crisi ansiose - depressive per l'eccessivo carico di responsabilità cui gli atleti sono sottoposti. Il medico dello sport, in collaborazione con il tecnico, l'allenatore ed il dirigente, ognuno per le proprie competenze, ha il dovere di informare sugli eventuali rischi, sui sacrifici da compiere, sulle

prove da sostenere e di evitare nei giovani quei pericolosi condizionamenti psicologici che portano alla cultura della vittoria a tutti i costi, a qualsiasi mezzo, compreso il consumo di sostanze doping.

Il medico dello sport deve informare su danni e pericoli, anche mortali di droghe e/o farmaci, educando nello stesso tempo l'atleta ad un comportamento più rispettoso di sé e più onesto con gli altri.

Stessa attenzione deve essere attuata anche nel controllo di tutte quelle persone che praticano sport amatoriale o per svago; in questo caso i rischi derivano dall'effetto negativo che uno sforzo effettuato saltuariamente e con scarsa tecnica può provocare.

Anche in questi casi, pur nel rispetto della libertà di scelta, il medico deve informare, in maniera chiara e semplice, dei possibili rischi connessi all'attività sportiva ed intervenire per evitare che la stessa attività possa arrecare danni alla persona.

CONCLUSIONI

Il medico dello sport ha la grande responsabilità di promuovere una cultura che:

- identifichi nello sport un mezzo per tutelare la salute;
- si fondi nel rispetto della dignità della persona umana.

BIBLIOGRAFIA

1. SESTILLI G.: La Medicina dello Sport: ieri, oggi, domani". Med Sport 1993; 46: 1-6.
2. DAL MONTE A., MINI G.: La valutazione funzionale dell'atleta. Metodi e stato dell'arte. Med Sport 1996; 49: 323-36.
3. CERRETELLI P.: La Medicina dello Sport in Italia nell'arco di 50 anni: 1929-1979. Med Sport 1980; 33: 245-66.
4. SANTORO A.: La formazione accademica del medico sportivo in Italia. Med Sport 1992; 45: 21-2.
5. VEICSTEINAS A.: Sport e disabilità. Med Sport 1994; 47: 124-29.
6. D'ANDREA L., PROTO C., DELISE P. et al.: Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico 1995. Med Sport 1996; 49: 1-35.
7. VELASCO J.: Lo sport fra etica e moralismo. Micromega 1995; 4: 46-68.
8. Codice di deontologia Medica. Guida all'esercizio Professionale. Torino Ed Medico-Scientifiche 1994; 897-905.
9. ACCETTELLA U.: Le finalità della Medicina dello Sport alla luce della riflessione bioetica. Med Sport 1998; 51: 197-205.