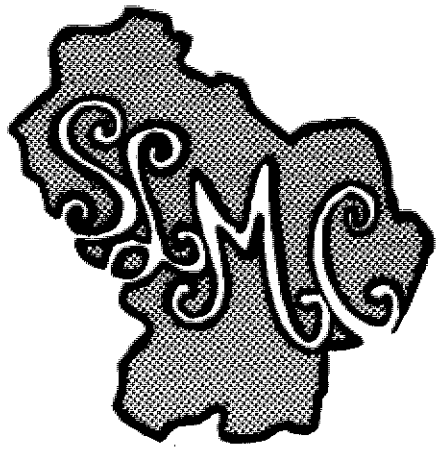
Società Lucana di Medicina e Chirurgia

atti 1986

Volume III

Società Lucana
di
Medicina e Chirurgia



Atti

(1986)

Volume III:
Convegno di MATERA

1986 GRAFICHE PATERNOSTER
Rec. S. Benedetto, 11/14 - Matera
Tel. (0835) 211712

51° Convegno

Matera
14 dicembre 1986

RELAZIONE MORALE
DEL PRESIDENTE PROF. CAMILLO D'AURIA

Colleghi,
si conclude oggi - con questo 51° Convegno - il biennio 85-86 della mia Presidenza e credetemi, è difficile sottrarsi ad una leggera malinconia nel momento in cui si lascia.

Un biennio caratterizzato da momenti di tensione, occasioni di soddisfazione, onori per la Presidenza di questa stimata Società scientifica che riscuote successo e consenso nell'ambito regionale ed extraregionale.

Desidero rivolgere a tutti i Soci i miei più sentiti ringraziamenti per l'ampia adesione e la sentita partecipazione a tutti i Convegni a testimonianza di un rinnovato e crescente interesse.

Grazie agli amici del Consigio Direttivo che con la collaborazione continua, incoraggiante e leale mi hanno dato certezza di operare sempre con fiducia nel domani.

Debbo essere grato ai Colleghi che hanno risposto all'appello nella organizzazione dei vari Convegni.

Una grazie all'Assessore del Dipartimento della Sicurezza Sociale, Antonio Potenza, per l'incoraggiamento materiale e morale della Società, nonchè prodigo di utili suggerimenti che certamente saranno messi in pratica nel futuro.

Ed infine, il mio ringraziamento al Segretario-Tesoriere, dott. Angelo Venezia, a cui rivolgo - di fronte a voi tutti - il mio incondizionato

elogio per la sua diligenza, la tenacia, la instancabile diuturna opera che egli ha svolto al mio fianco.

Colleghi,

cercherò di essere breve, anche se l'attività culturale e scientifica di due anni non può certo essere condensata in poche parole.

Il Consiglio Direttivo ha provveduto alla nomina di due Soci Onorari nelle persone dei colleghi Guerricchio di Matera e Pesce di Potenza; ha istituito la sessione «posters» ed ha introdotto una «lettura magistrale» ottenendo così il rilancio dell'attività scientifica mediante un accresciuto numero di comunicazioni e consentendo quell'aggiornamento culturale che rimane fine precipuo della Società Lucana di Medicina e Chirurgia.

Però a questa prima fase di rilancio quantitativo dovrà - a mio avviso - seguire una fase di rilancio qualitativo nel senso che il «tono» scientifico degli «ATTI», organo di stampa della Società, dovrà necessariamente e notevolmente migliorarsi.

«ATTI», la cui tempestiva pubblicazione relativa al volume 1985 ed al 1° volume 1986 è stata possibile grazie al valido interessamento del già citato Antonio Potenza, del Presidente della Amministrazione Provinciale di Matera Prof. Lisanti e dell'Assessore alla Pubblica Istruzione Prof. Moramarco a cui vanno il mio sentito ringraziamento ed il mio vivo apprezzamento.

Anche se il Consiglio Direttivo, in un momento di sensibili generalizzati aumenti, ha mantenuto inalterata la modesta quota annuale associativa; tuttavia la nostra Società - come sentirete dopo dalla relazione del Segretario-Tesoriere - ha potuto contare su contributi di provenienza diversa che hanno consentito di rianimare le nostre finanze.

A tale proposito un cenno di merito va fatto all'Industria Farmaceutica Menarini che tra gli «sponsors» ha attivamente partecipato a vari Convegni.

Nè va dimenticato il valido sostegno dato dalla USL n. 2 di Potenza, n. 3 di Villa d'Agri, n. 6 di Matera nel patrocinio delle riunioni scientifiche di loro pertinenza territoriale; mentre negativa è stata la risposta delle rimanenti Unità Sanitarie Locali in una disperante realtà di assoluta indifferenza e di totale disinteresse.

Colleghi,

in questo biennio 85-86 la Società è numericamente progredita con la iscrizione di altri nuovi 174 Soci passando dai 513 Soci del 15/11/84 ai 687 Soci del 14/12/1986, così distribuiti: Provincia di Potenza n. 383; Provincia di Matera n. 232; altre Provincie n. 72.

I Convegni Scientifici sono stati tenuti:

- *a Tricarico il 26 maggio 1985 con una lettura magistrale del Prof. Mazzarone e con l'impegno di 71 autori nella presentazione di 15 relazioni orali e 9 posters;*
- *a Potenza il 27 ottobre 1985 con una lettura magistale del Prof. Barbieri e con la partecipazione di 109 autori nella rassegna di 15 relazioni orali e 16 posters.*
- *a Matera il 30 novembre 1985 - Tavola rotonda sulla «Cerebropatie Vascolari Acute» discussa da 8 relatori, unitamente a 5 interventi preordinati trattati da 12 autori.*
- *a Policoro il 2 Febbraio 1986 con una lettura magistrale del Dott. Guerricchio e con la partecipazione di 131 autori impegnati in 22 relazioni orali e 15 posters.*
- *a Melfi il 4 maggio 1986 con una lettura magistrale del Dott. Tesler e con l'impegno di 155 autori interessati a 15 relazioni orali ed a 22 posters.*
- *a Maratea il 21 settembre 1986 con una lettura magistrale del Prof. Bordi dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Parma e con 140 autori impegnati in 15 relazioni orali e 21 posters*
- *a Villa d'Agri il 25 ottobre 1986 ove si è svolta una riunione monotematica su «I Tumori del Colon-Retto» con l'impegno di 12 relatori ed una lettura magistrale del Prof. Guarini, Direttore dell'Istituto di Semeiotica Medica dell'Università «La Sapienza» di Roma.*
- *a Matera il 14 dicembre 1986 con l'impiego di 149 autori nella discussione di 15 relazioni orali e 30 posters.*

L'attività culturale e scientifica tradotta in cifre và così riassunta:

- numero sedute scientifiche	8
- letture magistrali	6
- comunicazioni locali	129
- comunicazioni posters	113
- totale relazioni	248
- Autori e Coautori comunicazioni orali	392
- Autori e Coautori comunicazioni poster	400
- Totale Autori e Coautori	792

Inoltre la nostra Società ha patrocinato:

- *il 4° Convegno di Medicina Preventiva su «Aspetti eziologici e patogenetici delle cirrosi» tenuto a Montescaglioso il 14 Aprile 1985.*
- *il Corso di Aggiornamento in Neurologia tenutosi a Matera dal 9 al 23 novembre 1985.*

- *il 2° Incontro di Ematologia in Basilicata svolto a Matera il 23 marzo 1986.*
- *il Convegno su «Favismo ed altra patologia associata al deficit di glucosio - 6 - fosfato deidrogenasi» tenutosi a Metaponto Lido il 27 aprile 1986.*

A voi che mi avete cortesemente ascoltato, il giudizio su questa attività culturale e scientifica che attesta la grande vitalità della nostra Società.

Lascio agli altri questa Società il cui patrimonio culturale ed organizzativo ho cercato di conservare, come lo ricevetti da Aldo Cappiello; di valore inestimabile, arricchito di nuovi Soci che certamente daranno un grande contributo di pensiero.

Sono sicuro che la Società Lucana di Medicina e Chirurgia avrà, con la prossima staffetta direzionale, impulsi ancora migliori e certo di ciò, in un ideale gesto di abbraccio nel quale stringo tutti Voi, io saluto e vi dico ancora grazie!

A. VENEZIA, R. MOREA, F. DI TRINCO
F. LISANTI*, L. VEGLIA*, D. SCAVETTA**
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Centro Antidiabetico
**Centro di Cardiologia Sociale*
***Servizio Socio-Assistenziale*

PRESSIONE ARTERIOSA, DATI ANTROPOMETRICI ED INDICI DERIVATI (indice di massa corporea, indice di obesità centrale) IN STUDENTI DI SCUOLA MEDIA INFERIORE

INTRODUZIONE

Momenti basilari ed irrinunciabili della moderna Medicina, nelle sue varie specialità, sono costituiti dall'identificazione, misurazione e controllo dei fenomeni relativi agli stati di «salute-malattia» riguardanti sia il singolo individuo che la collettività nel suo insieme.

In realtà, l'individuo e la malattia, prima della promulgazione della legge n. 833 istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale, assorbivano, prioritariamente ed in modo quasi esclusivo, l'interesse del medico e dei pianificatori della politica sanitaria nel nostro paese.

Dal 1981 con l'avvento delle USL, invece, la salute e gli interventi globali necessari al suo mantenimento, considerati sia rispetto al singolo che rispetto alla comunità. stanno acquistando una maggiore e più convincente rilevanza.

Si spiegano così la domanda crescente in «bisogni di salute» ed il fervido interesse, osservato negli ultimi anni, per le ricerche epidemiologiche.

Anche noi, privilegiando l'approccio interdisciplinare e preventivo, abbiamo seguito questa linea di tendenza e condotto nella nostra USL ricerche etiologiche, studi follow-up, esperienze di informazione ed educazione sanitaria (12,13).

Ogni giorno la nostra attenzione viene attratta da problemi comuni e di non facile gestione, quali sovrappeso ed obesità, stati pre-ipertensivi e ipertensivi, che spesso, secondo le nuove ipotesi patogenetiche, hanno origine durante l'infanzia e l'adolescenza e manifestano tutta la loro morbosità nell'età adulta (3).

Sono presenti, infatti, con maggiore frequenza nelle persone obese adulte: diabete non insulinodipendente, ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, coronaropatie, alterazioni delle funzioni endocrine, problemi respiratori, colecistiti e colelitiasi, osteoartriti, certi cancri (specialmente della mammella, utero e colon) e molti problemi psico-sociali (2,14).

La lotta all'obesità, così come l'attuazione di qualunque intervento sanitario, dovrebbe comprendere il momento della valutazione, che però, in mancanza di dati di riferimento della realtà in cui si opera, non risulterebbe assolutamente quantificabile.

Con questo lavoro si sono volute fornire misure bio-antropometriche riferite ad un campione di popolazione scolastica della città di Matera da utilizzare per la programmazione di eventuali interventi e per la valutazione longitudinale della loro efficacia ed efficienza.

SCOPI DEL LAVORO

1) Valutare in un gruppo di 356 studenti con età compresa tra 11 e 16 anni i livelli della pressione arteriosa sistolica e diastolica, il peso corporeo e l'altezza.
2) Valutare il comportamento dell'indice di massa corporea (BMI), considerato attualmente l'indicatore piú affidabile dell'entità dei depositi di grasso corporeo.
3) Esaminare, nei soggetti manifestamente obesi, il comportamento dell'indice di obesità centrale (I.O.C.), parametro in grado di indicare il tipo di distribuzione del grasso nel corpo.
4) Correlare i dati antropometrici e gli indici derivati (BMI, IOC) con i valori della pressione arteriosa.

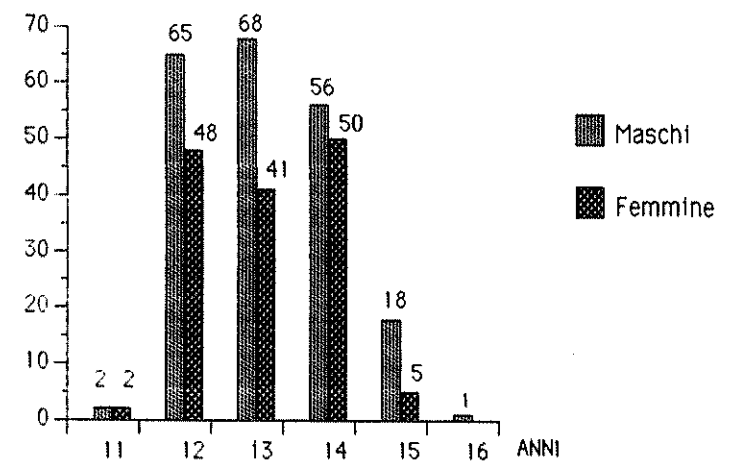
MATERIALI E METODI

Lo studio ha riguardato n. 328 adolescenti (M = 189, F = 139), con età compresa tra 12 e 14 anni, di un più ampio campione di 356 soggetti i quali sono stati sottoposti alle misurazioni dei seguenti parametri: peso, altezza, pressione arteriosa sistolica e diastolica; solo nei soggetti con BMI ≥ 25 (maschi) e ≥ 23 (femmine) si è proceduto al rilevamento delle circonferenze corporee, dalle quali è stato derivato l'I.O.C. che è stato calcolato come segue:
SOMMA DELLE CIRCONFERENZE DEL TRONCO (collo, torace e addome)/SOMMA DELLE CIRCONFERENZE PERIFERICHE BILATERALI (parte superiore delle braccia, cosce e parte inferiore delle gambe).

Tutti i valori delle circonferenze sono considerati in percentuale rispetto all'altezza.

La pressione arteriosa è stata rilevata da uno stesso operatore con il metodo ascoltatorio indiretto utilizzando uno sfigmomanometro a mercurio; è stato considerato il valore pressorio medio di due misurazioni effettuate in clinostatismo dopo un tempo variabile di attesa in posizione ortostatica.

FIG. 1 - CARATTERISTICHE GENERALI DEL CAMPIONE ESAMINATO (n. 356).



RISULTATI

I valori medi del peso corporeo, dell'altezza, del BMI e della pressione arteriosa sistolica e diastolica sono presentati nella Tab. 2.

TAB. 2 - VALORI MEDI DEI PRINCIPALI PARAMETRI ESAMINATI.

	Maschi	Femmine	Totale
peso (Kg)	46,3±6,5	48,2±9,6	47,1±10,2
altezza (cm)	151,8±6,0	151,6±7,1	151,7±8,6
BMI	19,9±1,8	20,8±3,3	20,3±3,3
PA diastolica (mmHg)	76,5±4,2	79,0±7,7	77,5±7,8
PA sistolica (mmHg)	120,7±5,8	122,7±8,7	121,6±9,5

I dati relativi al peso corporeo ed all'altezza in base al sesso e nelle età più rappresentate sono indicati rispettivamente nelle Fig. 3 e 4.

FIG. 3A - VALORI MEDI PESO CORPOREO SECONDO L'ETÀ. CONFRONTO CON LO STUDIO DI PORDENONE.

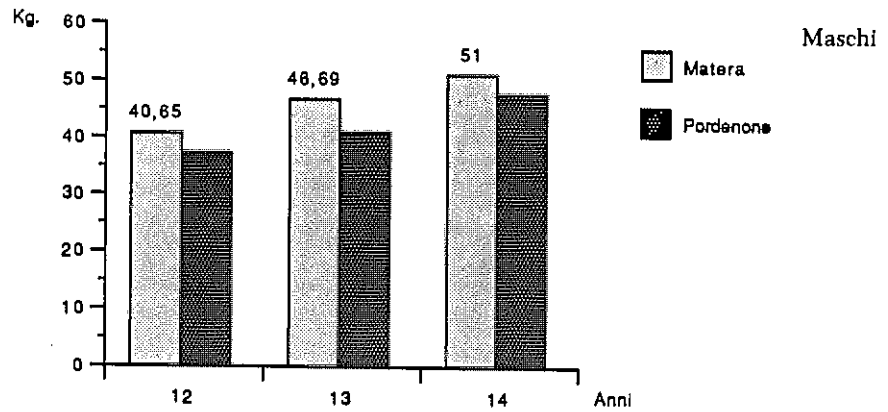


FIG. 3B - VALORI MEDI PESO CORPOREO SECONDO L'ETÀ. CONFRONTO CON LO STUDIO DI PORDENONE.

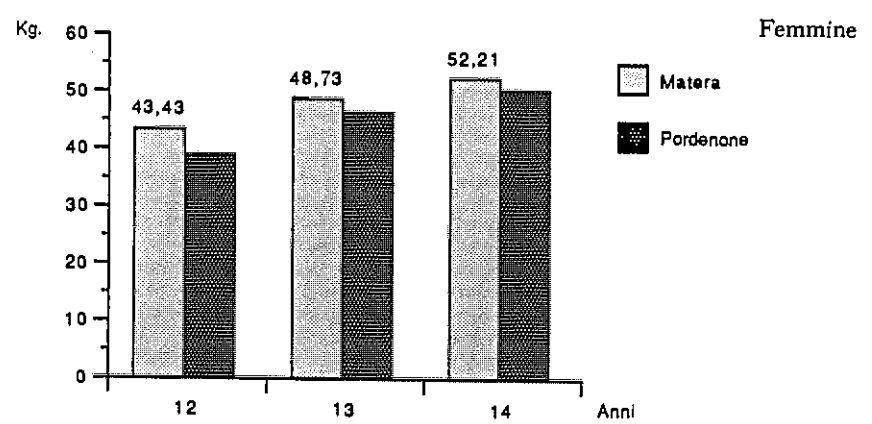


FIG. 4A - VALORI MEDI ALTEZZA SECONDO L'ETÀ. CONFRONTO CON LA CASISTICA DI PORDENONE.

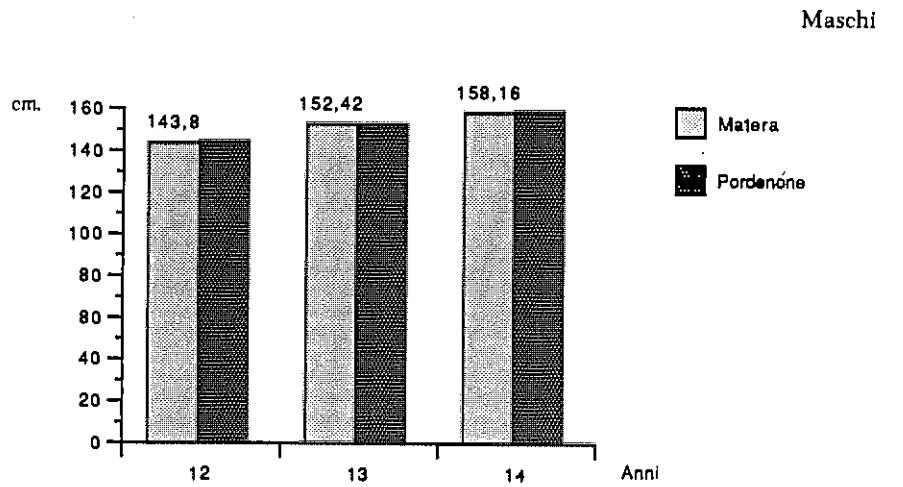
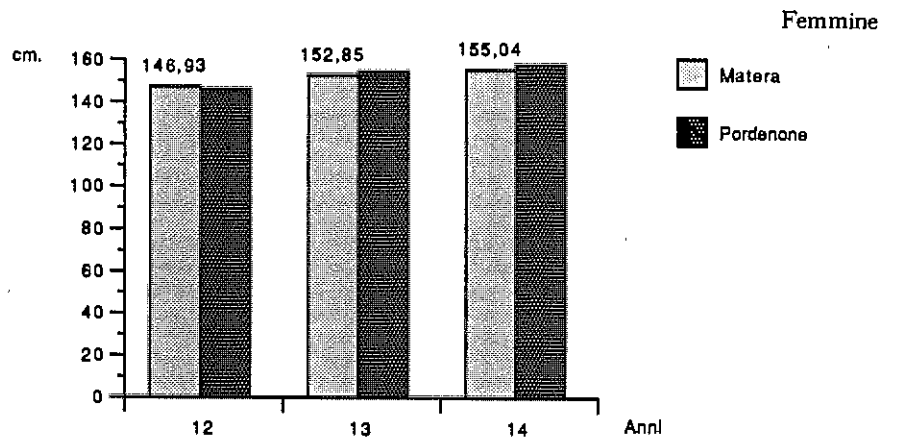


FIG. 4B - VALORI MEDI ALTEZZA SECONDO L'ETÀ. CONFRONTO CON LA CASISTICA DI PORDENONE.



Le Fig. 5 e 6 mostrano rispettivamente i valori medi delle pressioni arteriose sistoliche e diastoliche.

I risultati dello studio di Pordenone, realizzato all'inizio degli anni '80, vengono ancora una volta presentati in confronto (1).

Il BMI è risultato nel 3,2% dei maschi superiore a 27 e nel 4,7% compreso tra 25 e 27; nel 10% delle donne è risultato maggiore di 25 e nel 6,5% compreso tra 23 e 25.

FIG. 5A - VALORI MEDI P.A. SISTOLICA SECONDO L'ETÀ. CONFRONTO CON LO STUDIO DI PORDENONE.

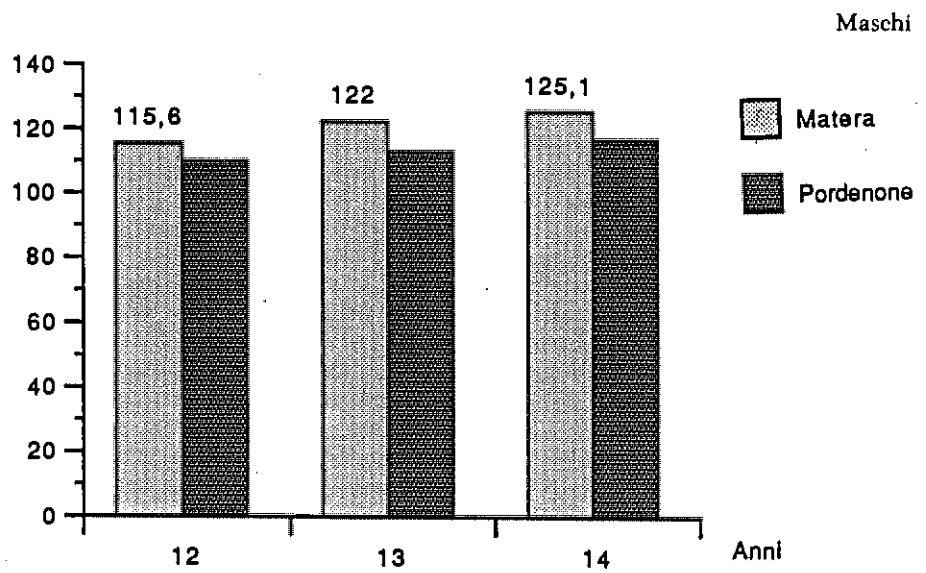


FIG. 5B - VALORI MEDI P.A. SISTOLICA SECONDO L'ETÀ. CONFRONTO CON LO STUDIO DI PORDENONE.

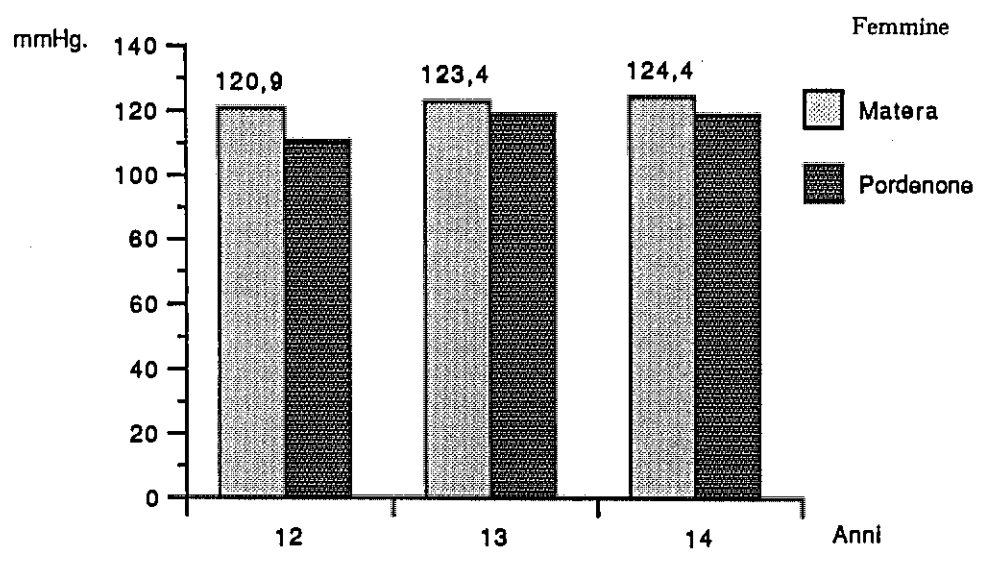


FIG. 6A - VALORI MEDI P.A. DIASTOLICA SECONDO L'ETÀ. CONFRONTO CON LO STUDIO DI PORDENONE.

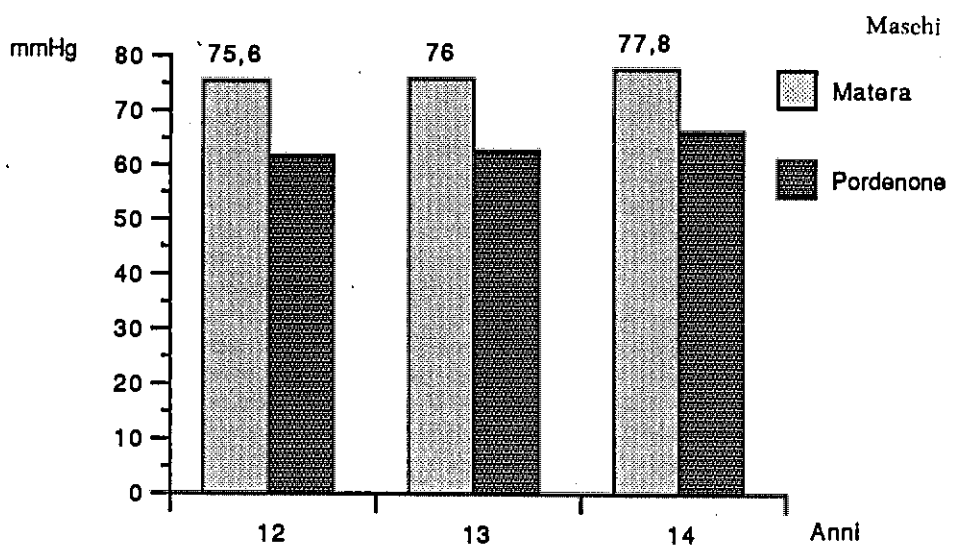
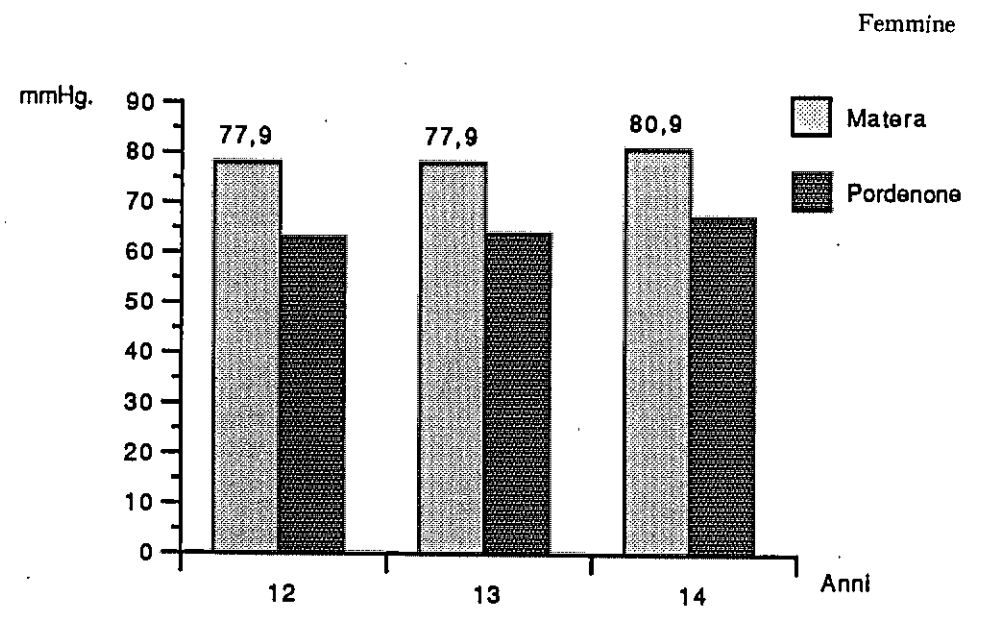


FIG. 6B - VALORI MEDI P.A. DIASTOLICA SECONDO L'ETÀ. CONFRONTO CON LO STUDIO DI PORDENONE.



TAB. 7 - CORRELAZIONI TRA I PARAMETRI ESAMINATI NEI MASCHI (n=210).

Correlazione tra:	n.	coefficiente r	significatività statistica
BMI-PA sist. (maschi)	210	0,32	$P<0.01$
BMI-PA sist. (femmine)	146	0,39	$p<0,01$
BMI-PA sist. (M+F)	356	0,35	$p<0,01$
BMI-PA diast. (maschi)	210	0,21	$p<0.01$
BMI-PA diast. (femmine)	146	0,31	$p<0,01$
BMI-PA diast. (M+F)	356	0,27	$p<0,01$

TAB. 8 - CORRELAZIONI TRA BMI E P.A. NEI SOGGETTI OBESI (BMI: >25 NELLE FEMMINE, >27 NEI MASCHI).

correlazione tra:	n.	coefficiente r	significativa statistica
BMI-PA diast. (maschi)	7	0,18	N.S.
BMI-PA diast. (femmine)	17	0,50	$p<0,5$
BMI-PA sist. (maschi)	7	0,37	N.S.
BMI-PA sist. (femmine)	17	0,44	N.S.

L'I.O.C. nella maggioranza delle donne è risultato minore di 0,90 ad indicare una distribuzione periferica, mentre nei maschi è presente in un terzo dei casi un I.O.C. maggiore di 0,90 ad indicare una localizzazione più centrale del grasso.

Nessuna significatività è stata riscontrata tra I.O.C. e pressione arteriosa sistolica.

TAB. 9 - CORRELAZIONE TRA INDICE DI OBESITÀ (I.O.C.) E PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA.

Soggetti con:	n.	coefficiente r	significatività statistica
I.O.C. >0,910	7	0,12	N.S.
I.O.C. <0,850	12	0,13	N.S.

TAB. 10 - CORRELAZIONE TRA INDICE DI OBESITÀ CENTRALE (I.O.C.) E PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA.

soggetti con:	n.	coefficiente r	significatività statistica
I.O.C. >0,910	7	0,91	0,001
I.O.C. <0,850	12	0,22	N.S.

I valori della pressione arteriosa risultano mediamente più elevati con l'aumento d'età, specie nei maschi; inoltre sono costantemente più elevati nel nostro studio rispetto a quello di Pordenone, in modo più marcato per la diastolica.

Lo studio delle correlazioni tra BMI e pressione arteriosa mostra una significatività statistica ($p<0,01$) tra peso e pressioni sistolica e diastolica; una debole significatività statistica è stata rilevata tra BMI e pressione diastolica, solo negli obesi di sesso femminile.

Nei sette soggetti con obesità di tipo androide l'indice di correlazione tra l'IOC ed i valori di pressione diastolica è risultato uguale a 0,91, e ciò sta ad indicare una elevatissima significatività statistica.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Indici antropometrici come peso corporeo, altezza, indice di massa corporea e pliche cutanee non riescono a dare informazioni precise sulla distribuzione topografica dell'adipe: l'indice di obesità centrale (I.O.C.) è, invece, un parametro di facile rilievo in grado di specificare in dettaglio il tipo di distribuzione, centrale (androide) o periferica (ginoide), dell'adipe nell'ambito del corpo.

La correlazione altamente significativa con i valori della PA diastolica osservata nei soggetti con elevato IOC induce a ritenere che sia stata identificata una coorte di soggetti a rischio pre-ipertensivo; in ordine al rischio di diabete è necessario un approfondimento anamnestico e bio-umorale di tutti i soggetti «androidi» individuati.

Il presente lavoro ha permesso di acquisire conoscenze utili su alcune variabili biologiche ed antropometriche in un gruppo di giovani studenti della scuola dell'obbligo residenti nella città di Matera.

I principali dati ottenuti riguardano:

1) la prevalenza di sovrappeso ed obesità, che è stata pari al 16,5%

nelle donne ed al 7,9% negli uomini;
2) la distribuzione androide del grasso, che è risultata presente nel 15,7% di tutti gli obesi, pari all'1,8% di tutti i soggetti esaminati;
3) l'antropometria, che ha mostrato valori del peso e dell'altezza mediamente superiori ai valori dei coetanei residenti in altra città del nord Italia (Pordenone);
4) la pressione arteriosa, i cui valori sono risultati mediamente più elevati, sia pure con le riserve legate alla metodologia impiegata;
5) la correlazione significativa tra BMI e pressione arteriosa in ambedue i sessi;
6) la correlazione con elevata significatività statistica nelle femmine obese tra IOC e pressione arteriosa diastolica ($p < a$ 0,001), e ciò indica un probabile gruppo a rischio.

È ovvio che un follow-up prolungato è indispensabile per verificare l'evoluzione clinica di questi soggetti nelle successive fasi della vita e per confermare l'ipotesi patogenetica di un'aumentata incidenza di complicanze metaboliche e vascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Antonini Canterin A., Dal Palù C.: *Studio di Pordenone su precursori dell'aterosclerosi nell'infanzia*, edito dall'Ospedale Civile di Pordenone, 1980
2. Badier Ch., Tramoni M., Vague Ph.: *Peut-on reconnaitre cliniquement les obèses à risque de complications?* La Revue du praticien, 34, 3101, 1984
3. Cairella M., *Contro l'obesità* Il giornale del medico, 36, 1986
4. Coluccio A., *Pressione ed ipertensione giovanile* Minerva Cardioangiologica 34, 505-510, 1986
5. Enzi G., Crepaldi G.: *Subcutaneous obesity and visceral obesity: two distinct entities?* Medicographia vol. 8, 2, 18-21, 1986
6. Evans DJ., Hoffman RG., Kalkhoff ED., Kissenbah AH.: *Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women.* Metabolism 33, 68-75, 1984
7. Giovannini M., Scaglioni S.: *L'obesità del bambino.* Il giornale del Medico, 16, 1986
8. Hartz AJ., Rupley DC, Kalkhoff RD., Rimm AA.: *Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution.* Preventive Medicine 12, 351-357, 1983
9. Hiramatsu R., Yoshida K., Sato T.: *Valutazione della distribuzione dell'adipe nell'obesità centrale: una tecnica di screening e monitoraggio della sindrome di Cushing.* Jama 3, 42-47, 1984
10. Krotkiewski M. Bjornyotp P. Sjostrom L. Smith V.: *Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution.* J. Clin. Invest. 72, 1150-1162, 1983
11. Pugliese G., Reda G., Santarelli E., Lauro R.: *Pressione arteriosa nei bambini di età compresa fra 6 e 13 anni: indagine su 1600 studenti romani della scuola dell'obbligo.* Minerva Cardioangiologica 33, 43-63, 1985
12. Venezia A., Morea R.: *La ridotta tolleranza al glucosio in soggetti al di sotto di 50 anni: uno studio follow-up.* Atti della Società di Medicina e Chirurgia, 333-342, 1985
13. Venezia A., Morea R., Ditrinco F., Semeraro V.: *Esperienza a breve termine di educazione sanitaria in profondità a gruppi di diabetici e loro familiari.* Atti della Società di Medicina e Chirurgia, 99-111, 1983
14. Zoppi G.: *La vita in crescendo da zero a undici anni.* Il Giornale del medico, 43, 1986

F. G. CASINO, A. SACCO, V. GAUDIANO, C. BAGNATO, T. LOPEZ
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Servizio di Nefrologia e Dialisi

IL MONITORAGGIO DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

L'insufficienza Renale Cronica (IRC) è una sindrome complessa caratterizzata dalla riduzione lenta e progressiva della funzione renale.

Da questa definizione emergono due criteri diagnostici fondamentali:

1. Riduzione della funzione renale, evidenziata dall'aumento della Azotemia (BUN) e della Creatininemia (Cr) o, meglio, dalla riduzione del Filtrato Glomerulare (FG), solitamente stimato con la Creatinina Clearance (CrCl).

2. Cronicità del processo: cioè la riduzione del FG deve essere avvenuta nell'arco di mesi o anni (almeno 3-6 mesi). In mancanza di precedenti dati di laboratorio, utili criteri di cronicità sono costituiti dalla presenza di sintomi uremici e/o dalla dimostrazione radiologica di reni piccoli o di segni di Osteodistrofia uremica.

Il criterio della cronicità è importante per la diagnosi differenziale con l'Insufficienza Renale Acuta (IRA). Spesso IRA e IRC coesistono, ma tra queste due sindromi c'è una differenza sostanziale: IRC significa perdita nefronica irreversibile, mentre l'IRA può essere sostenuta

da alterazioni renali reversibili, se diagnosticate e trattate adeguatamente. Pertanto, di fronte a un quadro di insufficienza renale, la prima preoccupazione del clinico è la diagnosi differenziale tra IRA e IRC e la valutazione di una eventuale sovrapposizione di fattori reversibili, come disidratazione e ostruzione delle vie urinarie, su un quadro di IRC.

I reni normali contengono circa 2 milioni di nefroni che svolgono attività escretorie, endocrine e metaboliche. Le principali funzioni renali sono:

1. Mantenimento del Bilancio Idrosalino ed Acido-Base.
2. Escrezione delle scorie azotate.
3. Produzione di Renina, Prostaglandine e Kinine (controllo della P.A.).
4. Produzione di Eritropoietina (Controllo dell'Emopoiesi).
5. Attivazione della Vitamina D (Controllo del metabolismo Calcio-Fosforo).
6. Escrezione e metabolismo di numerose sostanze, inclusi ormoni e farmaci.

In sintesi, il Rene è un Organo di Controllo, che mantiene la costanza del Volume, della Composizione e della Pressione dei liquidi corporei.

Pertanto, l'IRC comporta la perdita progressiva del controllo omeostatico e, quindi, delle libertà metaboliche offerte all'uomo dal rene sano.

La base Fisiopatologica dell'IRC è la riduzione del numero di nefroni funzionanti. La gravità dell'IRC può essere stimata precisamente in base al valore del FG, che è direttamente porporzionale al numero di nefroni funzionanti. La misura precisa del FG richiede l'uso dell'Inulina o dei Radioisotopi, ma, a scopi clinici, e per gradi non avanzati di IRC, è sufficiente la misura della CrCl. Nell'IRC avanzata, CrCl sovrastima il FG perchè c'è una significativa secrezione tubulare di Creatinina e per compensare questo errore in eccesso è stato consigliato di stimare il FG dalla media della CrCl e della Clearance dell'Urea (che sottostima il FG). In mancanza dei valori di ClCr, il FG può essere stimato, anche se meno precisamente, dai valori di Cr, che sono inversamente proporzionali a CrCl.

Dal punto di vista clinico, e in rapporto ai valori di CrCl o della sola Cr, l'IRC può essere, schematicamente, così classificata: Tab. 1.

TAB. N. 1 - CLASSIFICAZIONE CLINICA DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Grado	Clearance Cr. ml/min	Creatinemia mg/dl	Sintomatologia
Lieve:	80-50	1.5-1.8:	Assenza di sintomi.
Moderato:	49-50	1.9-4.5:	Assenza di sintomi±Ipertensione.
Grave:	19-10	4.6-9 :	Anemia, Iperfosfatemia, Ipertensione.
Terminale:	< 10	> 9	Sindrome Uremica —> Dialisi/Trapianto

Per poter confrontare pazienti di varia taglia corporea e i bambini, tali valori di CrCl si riferiscono rapportati ad una superficie corporea di 1.73 mq.

La maggior parte delle nefropatie croniche determinano una significativa riduzione della massa nefronica e quindi, automaticamente, una Insufficienza Renale che però può essere asintomatica per anni o decenni. Infatti, data l'importanza vitale di alcune funzioni renali e, in particolare, dell'omeostasi idrosalina ed Acido-Base e del bilancio Calcio-Fosforo, esistono potenti meccanismi, renali e sistemici, di compenso alla riduzione nefronica, per cui i sintomi gravi compaiono solo dopo la distruzione dell'80-90% dell'intera massa nefronica, cioè per valori di CrCl inferiori a 20-10 ml/min. I meccanismi di compenso alla riduzione nefronica, non sono ancora ben definiti, ma sembra certo che durante il decorso dell'IRC si verifichi un progressivo aumento dei livelli ematici di alcune sostanze ormonali (Fattore Natriuretico, Paratormone, forse anche di un Fattore Kaliuretico, ecc.). Senza volerci addentrare nella fisiopatologia della Sindrome Uremica, è importante osservare che questi meccanismi di compenso, pur essendo estremamente utili nell'economia generale dell'organismo, hanno un costo, creando, a loro volta, altri danni che contribuiscono a rendere più grave e complesso il quadro Uremico. In particolare è certo che il Paratormone, a livelli elevati, si comporta come una vera e propria «tossina uremica», inducendo alterazioni non solo a livello osseo, ma anche del sistema nervoso, del midollo osseo, del cuore e dei vasi, ecc.

La velocità di progressione fino all'IRC terminale varia notevolmente da un caso all'altro e dipende, almeno in parte, dalla malattia di base, potendo, per esempio, oscillare tra 5-10 anni in alcune Glomerulonefriti croniche, a vari decenni in alcune Nefropatie Interstiziali croniche o nel Rene Policistico.

D'altra parte, alcune Nefropatie Glomerulari e/o Vascolari possono portare all'IRC Terminale in pochi mesi. Diversi altri fattori possono contribuire ad accelerare la velocità di progressione dell'IRC (Tab. 2):

TAB. 2 - PRINCIPALI FATTORI DI AGGRAVAMENTO DELL'IRC

1. Ipertensione Arteriosa mal controllata.
2. Ostruzione delle Vie Urinarie.
3. Infezione Pielonefritica, specie in presenza di Ostruzione.
4. Disidratazione e/o Ipovolemia.
5. Farmaci ed Agenti Nefrotossici.
6. Dieta inappropriata.
7. Iperfosfatemia e/o aumento del Paratormone

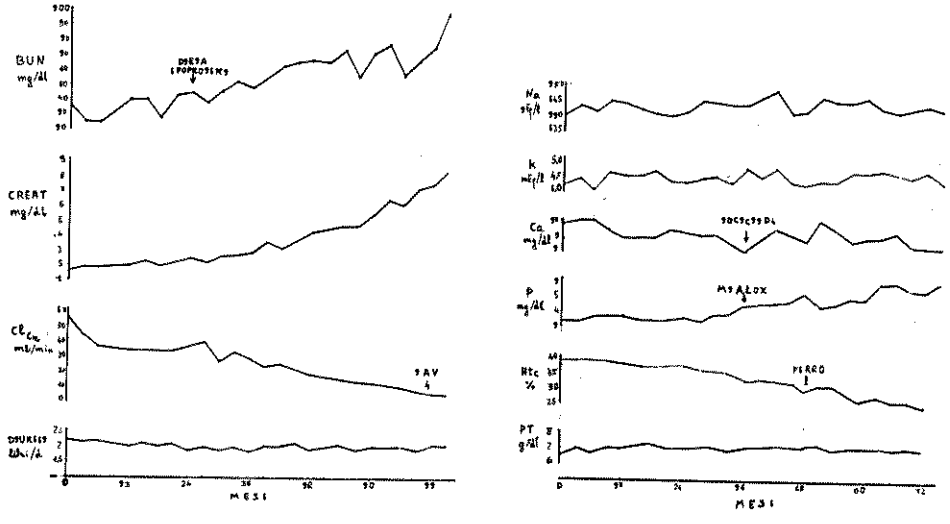
Recentemente, è stato dimostrato che attuando una appropriata restrizione delle proteine e del fosforo nella dieta, fin dalle fasi iniziali dell'IRC (Cr 2 mg/dl), si può ridurre la velocità della progressione.

Il Monitoraggio del paziente con IRC richiede il controllo periodico delle condizioni cliniche e dei principali parametri bioumorali collegati alla funzione renale. L'esame clinico deve essere sistematico, con particolare attenzione allo stato di nutrizione, specie in corso di dieta ipoproteica, e all'apparato cardiovascolare, gastroenterico e genito-urinario.

I principali parametri bioumorali da seguire nel corso dell'IRC sono: BUN, Creatinina, Clearance della Creatinina, Na, K, Ca, P, Equilibrio Acido-Base, Proteine totali ed Ematocrito.

A scopo dimostrativo mostriamo le variazioni di questi parametri nel corso dell'IRC di una paziente, seguita per oltre 6 anni nel nostro ambulatorio dalle prime fasi dell'IRC fino alla fase Terminale (Fig. 1).

FIG. 1 - ANDAMENTO DEI PRINCIPALI PARAMETRI BIOUMORALI NEL DECORSO DELL'IRC IN UNA PAZIENTE DI 55 ANNI CON GLOMERULONEFRITE CRONICA.



Come si vede la Cr aumenta progressivamente ed in modo inversamente proporzionale rispetto alla CrCl. Il BUN ha un andamento abbastanza simile a quello della Cr., ma è meno affidabile di questa come marker del FG, perchè dipende anche dall'introduzione proteica. A differenza dei cataboliti azotati, Na e K restano stabili e in un range perfettamente normale lungo tutto il decorso dell'IRC. Il Ca tende a ridursi e il P ad aumentare, soprattutto per valori di CrCl inferiori a 25-20 ml/min, di qui la necessità di supplementi di Ca e della somministrazione di Vitamina D attiva (Rocaltrol), nonchè della restrizione alimentare di Fosforo e della somministrazione di chelanti intestinali del Fosforo (Maalox e Ca-Carbonato). In questa paziente, le Proteine totali (P.T.) sono rimaste stabili, a testimonianza di una nutrizione adeguata, mentre l'ematocrito si è andato progressivamente riducendo, anche indipendentemente dalla somministrazione di Ferro.

Da quanto detto finora, si capisce la necessità di una identificazione precoce dell'IRC e di un suo monitoraggio attento che deve costituire la base non solo per una terapia efficace e tempestiva delle complicanze, ma anche per cercare di ritardare la progressione. La conoscenza della fisiopatologia dell'IRC e dei fattori di aggravamento della sua progressione, riportati in Tab. 2, permette di rispettare il più possibile il patrimonio nefronico residuo ritardando il momento dell'ingresso nel programma di Dialisi/Trapianto.

La Tab. 3 riassume gli aspetti più importanti del monitoraggio e della terapia dell'IRC.

TAB. 3 - MANAGEMENT DELL'IRC

1. Diagnosi della Nefropatia di Base (non sempre possibile nelle fasi avanzate)
2. Valutazione della gravità della compromissione renale (Clearance CR).
3. Valutazione del ritmo evolutivo (periodici controlli della clearance Cr)
4. Controllo delle condizioni generali, dello stato di nutrizione e dei principali organi e apparati: Cardiovascolare, Gastroenterico, Nervoso.
5. Trattamento adeguato di : Ipertensione, infezioni e ostruzioni urinarie.
6. Dieta ipoproteica ma ad alto valore biologico + ferro e vitamine.
7. Dieta normosodica, in assenza di edemi e ipertensione.
7. Controllo del bilancio Calcio-Fosforo (Rocaltrol, Ca-Carbonato, Maalox).
8. Evitare farmaci non assolutamente indispensabili.
9. Evitare traumatismi venosi, possibilmente lasciando integro l'albero venoso dell'avambraccio sin. in vista dell'istituzione della fistola A-V.

Un'aspetto, spesso trascurato, è quello di risparmiare il più possibile il sistema venoso del paziente con IRC, infatti il trattamento emodialitico richiede un accesso vascolare ad alta portata, cioè l'istituzione

chirurgica di una Fistola Artero-Venosa (FAV) all'avambraccio con una distensione adeguata del sistema venoso locale. Per ribadire l'importanza veramente «vitale» per il paziente di avere una buona FAV, basti dire che la FAV viene unanimemente definita «il tallone d'Achille» della terapia dialitica.

Pertanto, vanno possibilmente evitati prelievi ematici troppo frequenti o eseguiti senza la necessaria attenzione, come pure le infusioni parenterali a scopo cosidetto «disintossicante» o con soluzioni ipertoniche non indispensabili. Altrettanto importante è che il paziente con IRC venga inviato per tempo al Nefrologo locale per il monitoraggio della progressione, o, quantomeno, per poter preparare psicologicamente l'avviamento alla dialisi e programmare con calma l'intervento per la FAV e, particolare non trascurabile, per l'inserimento nella, purtroppo lunga, lista di attesa per il posto in dialisi...

BIBLIOGRAFIA

Principali testi consultati:

1. The Kidney. Brenner and Rector (Eds), Saunders, Philadelphia, 1986.
2. Textbook of Nephorology. Massry and Glassock (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore/London, 1983.
3. Abregeè de Nephrologie. M. Legrain, JM. Suc et Al, Masson, Paris, 1977.

C. LABRIOLA, M. CALABRESE, E. LASORELLA, A. DI BARTOLOMEO
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza

EMODINAMICA DURANTE RIANIMAZIONE CARDIORESPIRATORIA CONVENZIONALE E MODERNA

Il massaggio cardiaco esterno (MCE) è una procedura ormai ben conosciuta. Tuttavia, il meccanismo con il quale il MCE promuove il flusso ematico è stato sottoposto, negli ultimi anni, ad una profonda revisione.

Il concetto convenzionale è quello che il MCE produce una compressione diretta delle camere cardiache, comportante una chiusura delle valvole A-V ed una apertura delle valvole semilunari durante la compressione dello sterno (1).

Esperienze successive hanno invece mostrato che durante MCE le pressioni intracavitarie cardiache subiscono tutte lo stesso aumento di pressione: la compressione toracica, cioè, comporta un identico aumento di pressione sia nelle cavità atriali che in quelle ventricolari (2). Studi ecocardiografici successivi (3) mostrarono che, durante MCE, le valvole A-V e la valvola semilunare aortica rimangono aperte durante la compressione, con la sola eccezione della valvola polmonare, che rimane chiusa o semichiusa. Queste osservazioni confermarono l'idea che il meccanismo del flusso ematico durante MCE si basasse sull'aumento della pressione intratoracica invece che su di una compressione diretta del cuore (4).

Questa nuova interpretazione portò allo sviluppo della cosidetta «nuova rianimazione cardiopolmonare» (NCPR): questa prevede 40-60 compressioni sostenute dello sterno al minuto, contemporanee ad altrettante insufflazioni polmonari, al fine di aumentare il più possibile la pressione intratoracica.

In campo pediatrico sono state fatte scarse esperienze in merito al meccanismo del flusso ematico durante MCE. Un caso occorso alla nostra osservazione ci ha consentito di studiare tale meccanismo durante MCE e NCPR in un paziente in epoca neonatale.

MATERIALE E METODO

B.S., di mesi 1, veniva ricoverato d'urgenza per grave scompenso cardio-circolatorio. Sottoposto a cateterismo cardiaco d'urgenza, fu fatta diagnosi di fibroelastosi sottoendocardica. Durante l'esame il paziente andò incontro ad arresto cardiaco. In quel momento nel paziente erano a dimora un catetere in arteria femorale ed un catetere nelle cavità cardiache di destra.

Il MCE convenzionale fu eseguito con compressioni rapide di 100 atti al minuto, non sincronizzate con l'insufflazione polmonare.

La NCPR fu eseguita con compressioni sostenute di 60 al minuto, sincronizzate con altrettante insufflazioni polmonari.

Sia durante MCE convenzionale che NCPR furono registrate le curve pressorie in arteria femorale, in atrio destro, in v.c.i. sottodiaframmatica, in vena ascellare.

La posizione del catetere intracavitario fu confermata mediante controllo fluoroscopico.

RISULTATI

La figura 1 mostra come sia durante MCE (metà sinistra) che durante NCPR (metà destra), la pressione sistemica e quella in atrio destro raggiungono valori pressochè sovrapponibili durante la compressione.

Questa figura mostra anche come con la NCPR non si sia riusciti ad ottenere valori pressori assoluti più elevati che con il MCE convenzionale.

Durante la fase di rilascio la pressione in atrio destro rimane più alta della pressione diastolica sistemica e questo sia durante MCE che NCPR.

La figura 2 mostra i rapporti di pressione tra arteria femorale e v.c.i. sottodiaframmatica. Sia durante NCPR (metà sinistra) che MCE convenzionale (metà destra) la pressione in v.c.i. rimane notevolmente più bassa rispetto alla pressione in arteria femorale. Ciò conferma che la pressione atriale ds elevata non viene trasmessa alla v.c.i. sottodiaframmatica.

Durante la fase di rilascio la pressione sistemica rimane più elevata di quella in v.c.i.

La figura 3 mostra i rapporti di pressione tra arteria femorale e vena ascellare. Anche qui, durante la compressione, la pressione in vena ascellare rimane notevolmente più bassa rispetto alla pressione in arteria femorale: la pressione atriale destra elevata non viene trasmessa alle vene del distretto brachio-cefalico.

La figura 4 infine, mostra una curva di ritiro dall'atrio destro in v.c.i., confrontata alla curva pressoria sistemica. Questa figura mostra esplicitamente come l'elevata pressione atriale destra non venga trasmessa alla v.c.i..

FIG. 1

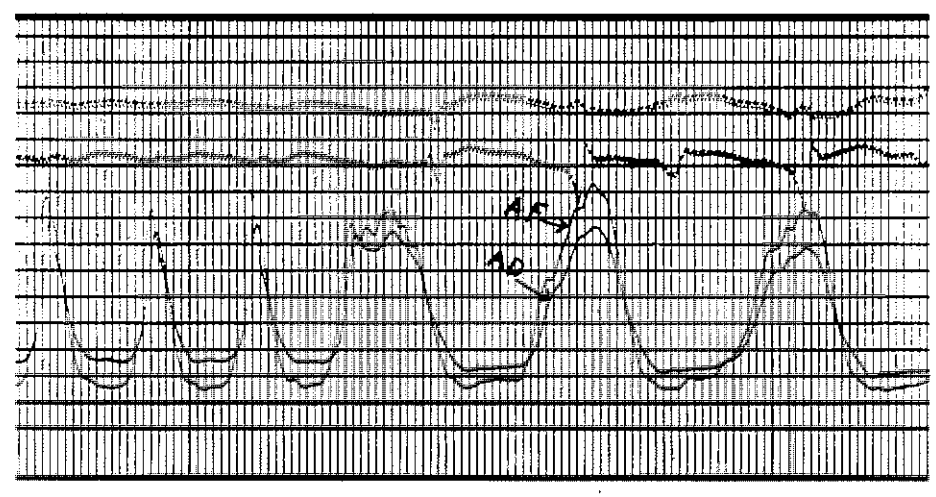


FIG. 2

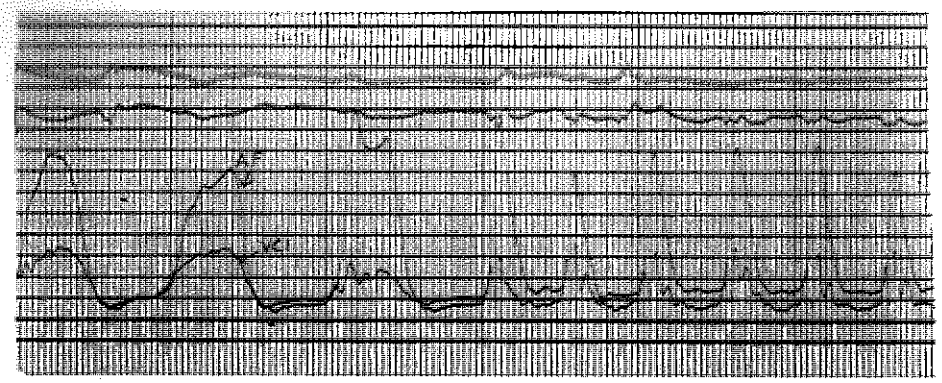


FIG. 3

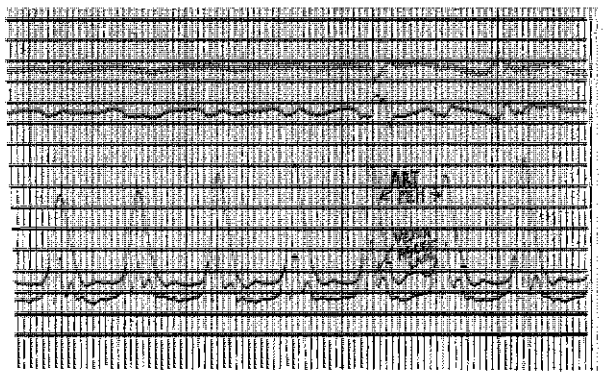
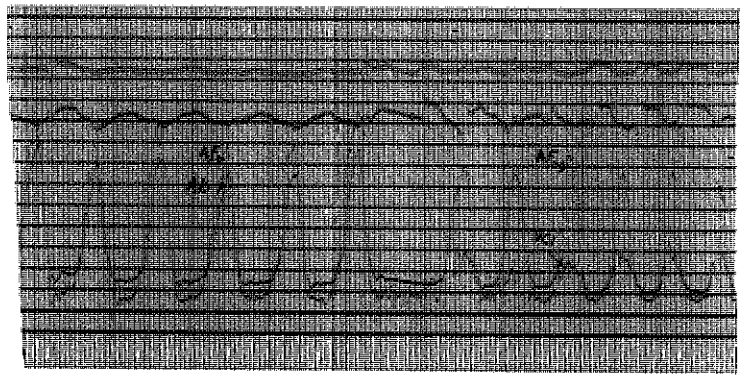


FIG. 4



COMMENTO E DISCUSSIONE

Lo stabilire quale sia il meccanismo per cui viene assicurato il flusso di sangue durante rianimazione cardiorespiratoria non riveste solo importanza dottrinale ma anche pratica.

Infatti, alla luce delle recenti vedute, è stata sviluppata la NCPR che mira ad ottenere una più elevata pressione intratoracica, al fine di ottenere un flusso più elevato. La superiorità della NCPR rispetto al MCE non è ancora stabilita (4). I nostri dati ci consentono di trarre alcune conclusioni:

1) in epoca neonatale il MCE convenzionale promuove il flusso ematico attraverso un aumento generalizzato della pressione intratoracica; ciò è facilmente ottenibile in questi pazienti, dal momento che la loro compliance toracica è estremamente elevata;
2) il flusso ematico durante MCE viene conservato grazie al fatto che l'elevata pressione intratoracica non viene trasmessa alle vene extratoraciche, sia del distretto brachio-cefalico che sottodiaframmatico: i nostri dati confermano infatti che durante la compressione si creano meccanismi a valvola sia nel distretto brachio-cefalico che a livello della v.c.i. sottodiaframmatica;
3) non è stato possibile confermare alcuna superiorità della NCPR rispetto al MCE convenzionale.

BIBLIOGRAFIA

1) Kouvenhoven WB et AL. - *Closed chest cardiac massage* -Jama, 1960; 173: 1064.
2) Thomsen Je et Al. - *Intracardiac pressures during closed chest cardiac massage* - Jama, 1968; 205:116.
3) Werner S A et Al. - *Two dimensional echocardiography during cpr in man: implications reguarding the mechanism of blood flow.* Crit. care Medicine 9, 375, 1981.
4) Rudikoff Ht et Al. - *Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation circulation, 1980: 61:345.*

F. Ricciuti, M. A. Rizzo

CONSIDERAZIONI CLINICO-STATISTICHE SULLA CRIOTERAPIA DERMATOLOGICA AMBULATORIALE

Da sempre è noto l'uso del freddo in Medicina.

Ippocrate ne proponeva l'uso per ferite recenti, a scopo analgesico ed emostatico.

L'inglese Arnott nel 1851 suggerì una miscela di ghiaccio e sale per combattere dolori, emorroidi, cefalee, nevralgie, pruriti ribelli e contrastare la crescita di tumori uterini e mammari.

Nel 1855 Gerhardt ricorse al ghiaccio per la cura della tubercolosi cutanea, e nello stesso periodo White suggerì, più audacemente, di utilizzare l'aria liquida.

Nel 1905 Iuliusberg suggerì l'uso della neve carbonica, che raggiunge da sola i -60°C o miscela con acetone i -80°C.

Nel 1950 Allington ricorse all'azoto liquido, che è in grado di raggiungere i -195,6°C.

L'azione della crioterapia si esplica con la necrosi provocata dalla formazione di cristalli di ghiaccio nei liquidi intra- ed extracellulari, con la distruzione delle cellule, soprattutto quelle neoplastiche; con la distruzione inoltre delle pareti endoteliali dei capillari, arteriole e venule senza rischiare la formazione di trombi e senza danno ai grossi vasi.

L'azoto liquido può essere utilizzato con unità criochirurgiche costituite da bombole-thermos e relativi accessori quali tips spray o piastre congelanti di varia forma o più semplicemente con bastoncini portacotton.

La crioterapia offre molteplici vantaggi: innanzitutto è un trattamento che si può praticare ambulatoriamente, senza anestesia preliminare, rapido, che non dà esiti cicatriziali o inestetici, che non crea l'ansia di un intervento chirurgico, che non provoca sequele (come ad es. radiodermiti dopo radioterapia).

L'unico svantaggio è legato alla terapia stessa, in quanto alcune lesioni richiedono più sedute.

Diventa un trattamento di primo impiego in pazienti anziani, in condizioni generali scadenti, in soggetti emotivi.

Abbiamo utilizzato la crioterapia in numerose dermatosi, quali verruche volgari, piane, plantari, condilomi acuminati, verruche seborroiche, nevi verrucosi, granulomi piogenici, mollusco contagioso, xantomi e xantelasmi, alopecie areate, tatuaggi, epiteliomi basocellulari e spinocellulari, ed inoltre fibromi molli, cheratosi solari e senili, discheratosi, nevi, cisti sebacee, acne cistica e milio, cisti mucose, angiomi stellari e tuberosi, granulomi anulari, cheloidi, papillomi, leucoplachie.

Abbiamo escluso dal trattamento epiteliomi spinocellulari del labbro inferiore, ep. terebranti e melanomi, per la possibilità di metastasi, dati i tempi di risoluzione di tale metodica.

Negli 8 anni considerati, dal gennaio 1978 al dicembre 1985, sono stati trattati con azoto liquido, con bastoncino portacotton, 3100 pazienti portatori delle dermatosi sopraelencate.

Mediamente è stata praticata I applicazione ogni 7-15gg. per un tempo variabile fino a 5 mesi in pochi casi. L'età dei pazienti variava da 2 anni a 85 anni, con una lieve prevalenza per individui di sesso femminile.

Sinteticamente possiamo così riassumere i risultati: n. 2790 pazienti con scomparsa delle lesioni pari al 90%, n. 124 pazienti con scomparsa parziale o recidiva pari al 4%, n. 186 pazienti che non hanno tratto alcun beneficio o che hanno preferito interrompere il trattamento pari al 6%.

Alla luce di tali risultati possiamo concludere che la crioterapia ha un suo ruolo ben definito nella terapia chirurgica delle neoformazioni cutanee, in alternativa ad altre metodiche quali il curettage, l'elettrocoagulazione, la terapia radiante, l'escissione chirurgica, la laserterapia, ecc., in quanto è di semplice esecuzione, richiede una strumentazione

minima, si pratica ambulatoriamente, è poco costosa; è pressochè esente da rischi; infatti non richiede anestesia, non sono stimolati processi riparativi ipertrofici, non si hanno esiti ipercromici o acromici permanenti; e soprattutto senza sottoporre il paziente a lunghi e, spesso, traumatizzanti ricoveri in ambito ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. Cavalieri R.: *La crioterapia in dermatologica* «Chronica Dermatologica», 1/5/1978
2. Giuliani V.: *La crioterapia in clinica dermatologica.* «Clinica Europea», 14/6/1975
3. Landi G.: *Crioterapia e tumori cutanei.* «Medicina Estetica», 6/1/1982
4. Ottolenghi F.: *La crioterapia in dermatologia.* «Chronica Dermatologica», I/1979.
5. Torre, Douglas, M.D.: *Dermatological Cryosurgery: A Progress Report.* «Cutis» II: 782/1973.

P. PERAGINE, V. CONTUZZI, T. SCANDIFFIO, G. CENTONZE
A. CARDINALE, G. CALCULLI, L. TANTALO
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Divisione di Cardiologia: Primario Dr. L. TANTALO

PROBLEMI NEL TRATTAMENTO DIGITALICO: CASO CLINICO.

Il caso clinico occorso alla nostra osservazione e presentato in questa comunicazione è ricco di spunti per una riflessione critica sul trattamento digitalico, che «richiede una grande abilità, capacità di osservazione, acuto interessamento ed esperienza» secondo una felice espressione di K.F. WENCKEBACH (1864-1940) che così conclude: «una lunga vita è troppo breve per imparare abbastanza su questo farmaco meraviglioso».

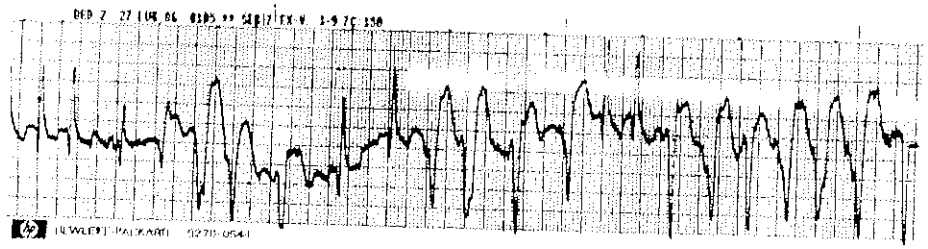
CASO CLINICO

In data 26.7.86 viene ricoverato presso l'UTIC di Matera G.R. di anni 61, di sesso maschile, da Irsina (MT) per «T.A. Parossistica e minaccia di EPA».

A.P.R.: Diabete da diversi anni, tre pregressi episodi di infarto del miocardio, by-pass Ao-iliaco bilaterale per arteriopatia obliterante arti inferiori (II-III stadio di FONTAINE): quadro clinico - quindi - di

arteriosclerosi polidistrettuale in trattamento domiciliare con muzolimina, digitossina (digitalina Nativelle), aminofillina e isosorbide 5 - mononitrato.

FIG. 1 - MONITORAGGIO ECGRAFICO ALL'INGRESSO: T.A. CON ARITMIA VENTRICOLARE IPERCINETICA

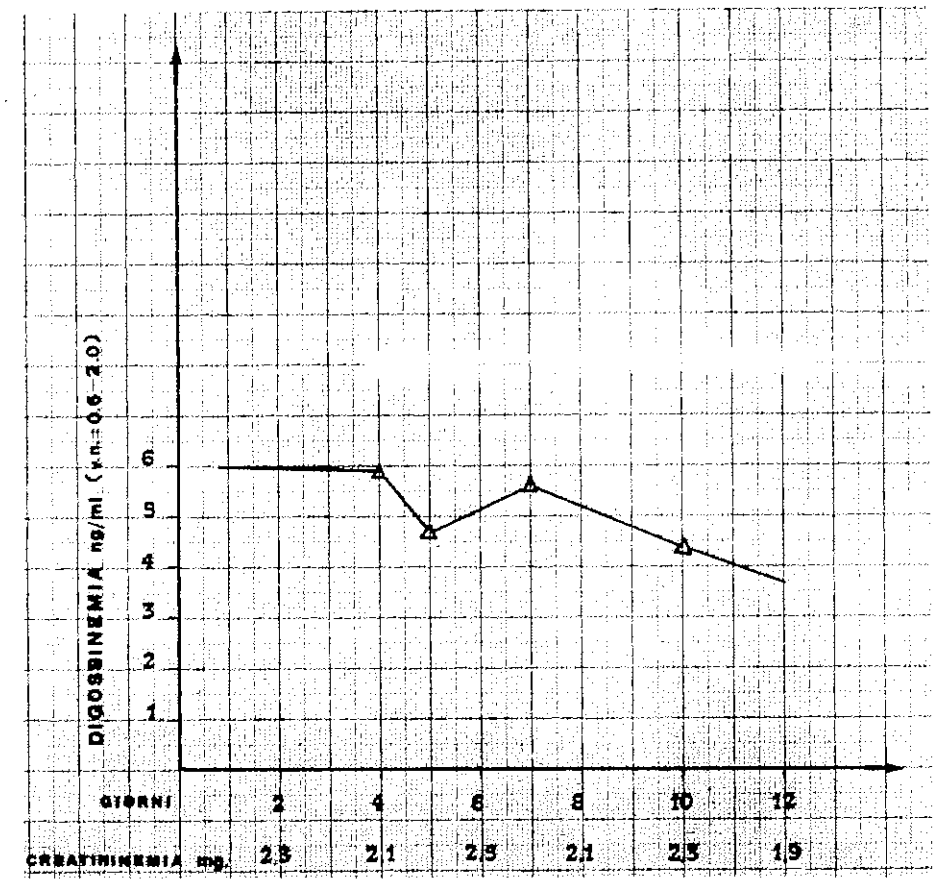


E.O. all'ingresso: decubito ortopnoico, dispnea, facies ansiosa e sofferente, cute sudaticcia, epigastralgia, conati di vomito ad andamento accessionale. Toni tachiaritmici, PA 90/60 mmHg; fegato +++(+) non dolente; sibili espiratori su tutto l'ambito toracico, ed ipofonesi alle basi. Rx torace a letto (Fig. 2): notevole cardiomegalia con segni di edema alveolare e congestione ilare.

FIG. 2 - RX TORACE: NOTEVOLE CARDIOMEGALIA CON SEGNI DI EDEMA ALVEOLARE E CONGESTIONE ILARE

Esami di laboratorio all'ingresso: leucocitosi, elettroliti nei limiti della norma, enzimatica cardiaca negativa, lieve ipossiemia alla emogasanalisi, creatininemia 2,4 mg, digossinemia 6,0 ng/ml (v.n. 0,6 -2,0 ng/ml), FT_4 elevato. (Fig. 3)

FIG. 3 - DIAGRAMMA DEI VALORI DELLA DIGOSSINEMIA IN RAPPORTO ALLA CREATININEMIA.



Si inizia con infusione di xilocaina 2% e - sotto terapia antiaritmica e con digossinemia pari a 5,6 ng/ml - in 5ª giornata subisce shock elettrico per comparsa di Flutter ventricolare e successivo ripristino di ritmo sinusale regolare, (Fig. 4) seguito subito dopo da ricomparsa di T.A. ad elevata risposta ventricolare con extrasistolia ventricolare minacciosa.

FIG. 4A - MONITORAGGIO ECGRAFICO: BEV CHE INNESCA UN EPISODIO DI FLUTTER VENTRICOLARE FREQ. 210/min.

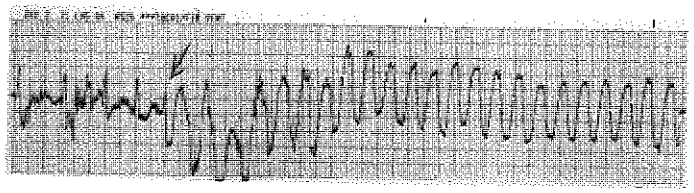
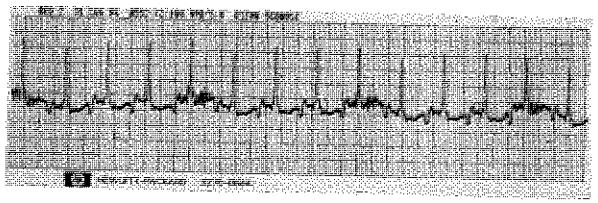


FIG. 4B - RIPRISTINO DI RITMO SINUSALE FREQ. 105 DOPO SHOCK ELETTRICO



In 10ª giornata toracentesi evacuativa di 650 cc di liquido citrino (Rivalta ±), con lieve miglioramento della dispnea e della obiettività polmonare, ma con quadro aritmologico immodificato, in presenza di digossinemia sempre elevata (pari a 4,4 ng/ml).

Si decide - pertanto - di sostituire la xilocaina 2% con DINTOINA (100 mg x 4), senza sortire alcun beneficio aritmologico e clinico. In 12ª giornata di degenza - con digossinemia pari a 3,7 ng/ml - subentra nuovo episodio di F.V. che porta il paziente all'exitus. (Fig. 5).

FIG. 5A - EPISODIO DI FLUTTER VENTRICOLARE TERMINALE.

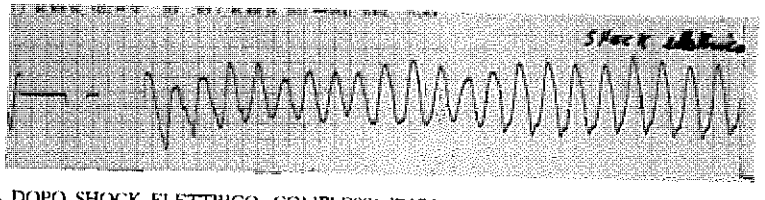
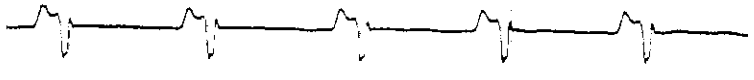


FIG. 5B - DOPO SHOCK ELETTRICO: COMPLESSI IDIOVENTRICOLARI TERMINALI.



DISCUSSIONE

La digitale conserva ancora oggi tutti gli effetti terapeutici brillantemente evidenziati da William Whitering alla fine del 18° secolo (1785):

- rappresenta indubbiamente il modo migliore di controllare farmacologicamente la frequenza cardiaca dei pz. in fibrillazione atriale cronica;
- la sua efficacia nel trattamento della insufficienza cardiaca con fibrillazione atriale non può essere rimessa in discussione.

Dopo due secoli di continui dibattiti avviati da White Ring e da Mackenzie rimane sempre controverso l'impiego della digitale su una popolazione di cardiopatici (valvolari, ischemici, ipertesi, etc...) in ritmo sinusale regolare, specialmente sulla scorta del concetto «effetti benefici» (rischio della morte improvvisa nel pz. ischemico!) e degli effetti collaterali indesiderati (rischio elevato di intossicazione digitalica, valutato in letteratura con frequenze oscillanti dal 6 al 22%).

Il metabolismo dei preparati digitalici è in rapporto alla «polarità del composto (= numero dei radicali OH contenuti nell'anello steroideo). Tab. 1

TAB. 1 - FARMACOCINETICA DEI PRINCIPALI GLICOSIDI DIGITALICI

	Digitossina	Digossina	Metil-Digossina	Deslanoside	Strofantina G
N. OH	1	2			5
Ass. orale	80-90%	65-80%	90-95%	Scarso Irreg.	Scarso Irreg.
Fase di latenza°	1/2-2 h	15-30'	5-15'	10-30'	5-10'
Effetto massimo°	4-12 h	2-5 h	8-30'	1-2 h	1/2-2h
T1/2 (V. medio)	5-7 gg	33-36 h	60 h	33-36 h	20-22 h
Escrez. renale	+	+ + +	+ +	+ + + +	+ + + +
Metab. epatico	+ + + +	+	+ + +	+-	+-
Legame alle sieroproteine	86/94%	25-30%	30%	modesto	modesto
Conc. plasmatiche °° ng/ml terapeutiche	14-26	0,8-2	1-2,2		
Tossiche	>35	>2,5	>2,5		

° Dopo somministrazione e.v.
°° Determinate dopo 6 h dalla somministrazione
Da DALLA VOLTA S.: Terapia digitalica, Ed. Wellcome, 1980 (modif.)

Questa polarità influenza l'assorbimento intestinale, la metabolizzazione epatica ed il circolo entero-epatico, l'eliminazione urinaria come sostanza non trasformata, il tempo di emitiva sierico, l'affinità verso le proteine plasmatiche.

La digitossina è il glicoside digitalico che ha polarità minore e - come tale - si lega alle proteine del siero, viene eliminato con maggiore lentezza, ha emivita di eliminazione che varia da pz. a pz. (4 - 6 gg secondo alcuni AA, 9 gg. secondo altri AA.) e una biodisponibilità praticamente del 100%, superiore - quindi - a quella della digossina che - nelle varie preparazioni comunemente disponibili - ha una biodisponibilità del 60-80%.

Data l'elevata affinità per l'albumina sia della digitossina che dei suoi metaboliti, una bassa concentrazione di albumina sierica - quindi - in conseguenza di disturbi epatici, renali e gastrointestinali, libera più digitossina per il legame i tessuti o per l'eliminazione. La principale via di eliminazione della digitossina è quella metabolica, tramite la formazione di vari metaboliti (la digossina è un prodotto metabolico della digitossina!) attraverso un meccanismo di degradazione del farmaco non perfettamente noto.

A conclusione di questo rapido escorso sugli elementi di maggiore interesse clinico relativi alla farmacocinetica dei glucosidi digitalici e in modo particolare della digitossina (glicoside scarsamente polare, altamente liposolubile, ad azione lenta, con emivita decisamente più lunga e con biodisponibilità del 100%), ci pare giusto e doveroso confermare che il trattamento digitalico rappresenta un esperimento individuale, volto a scegliere il tipo e il dosaggio di glucoside capace di raggiungere gli effetti desiderati e non tossici.

L'intossicazione digitalica-effetto indesiderato e ad elevato rischio di ogni trattamento digitalico condotto con dosaggi pieni e quindi ai limiti della tossicità - è dovuta ad un eccessivo accumulo del glucoside nel miocardio, con un rapporto diretto ed affidabile tra tasso di digitalici nel sangue e nel miocardio. Tuttavia non sembra legata solamente al dosaggio: infatti - per uguali dosi di glucoside somministrato - nei soggetti con intossicazione la concentrazione ematica del farmaco è superiore ai non intossicati, con l'evidente e conseguente dimostrazione della interferenza di altri fattori quali l'età, la cardiopatia di base, la funzione renale, epatica e tiroidea, l'equilibrio elettrolitico.

Per un trattamento digitalico efficace e - nello stesso tempo - non tossico (rischio di morte del pz. digitalizzato), è necessaria una maggiore consapevolezza, tenendo sempre presente alcune precauzioni quali:

- migliore informazione delle recenti conoscenze dei glucosici digitalici e del loro metabolismo;
- studio della cardiopatia su cui il farmaco deve agire;
- migliore conoscenza della situazione elettrolitica, renale, endocrina ed epatica;
- conoscenza delle interazioni di altri farmaci con l'azione digitalica (amiodarone, potassio, chinidina etc.)
- l'abbandono dell'uso di dosi standardizzate ed una migliore cura nel definire i dosaggi in rapporto all'età ed alla situazione clinica del pz.;
- studio dell'effetto inotropo positivo mediante metodiche incruente (poligrafia, ECO etc.....);
- controllo periodico della digitalemia;
- controllo cardiologico frequente, anche ecografico, del soggetto digitalizzato;
- manovra per scoprire una eventuale intossicazione digitalica latente (compressione del seno carotideo).

BIBLIOGRAFIA

1. Dalla Volta S.: *Terapia digitalica* - Wellcome Padova 1980
2. Smith TH.W. ed Al.: *I glicosidi digitalici: Meccanismi d'azione e manifestazioni di tossicità*. Progr. Pat. Cardiov., XXVII, 4; 1984.
3. Atti del Convegno di studio sulla Digitale. Bergamo 24-25 Nov., 1973.

L. GIORDANO*, A. CARDINALE**, V. LOIUDICE***, A. R. RIZZI**
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Ospedale Civile di Matera
**Divisione di Ortopedia - Primario Prof.* A. GUARINI
***Divisione di Cardiologia - Primario Dr.* L. TANTALO
****Servizio di Anestesia e Rianimazione - Primario Prof.* C. D'AURIA

TROMBOSI ARTERIOSA: UN CASO CLINICO

La Signora P.A. di 86 aa. da Grottole, viene ricoverata il 12/9/86 presso il Reparto di Ortopedia dell'Ospedale Civile di Matera per «gangrena secca del terzo inferiore della gamba e del piede destro».

ANAMNESI FISIOLOGICA: regolare, 8 gravidanze e 2 aborti.
ANAMNESI PATOLOGICA: intervento di appendicectomia; 25 aa. fa gastrectomia parziale per sospetta neoplasia.

All'ingresso in Ospedale la pz. è in buone condizioni generali. Riferisce di essere stata bene fino al mese di Maggio u.s. ed ha condotto una vita regolare ed attiva.

All'inizio del mese di Giugno ha accusato dolore violento all'alluce destro con arrossamento della cute. Vista dal medico curante è stata trattata con terapia topica.

Dopo 20 gg. l'alluce ha incominciato ad assumere colore nero con scomparsa del dolore. Nei mesi successivi la necrosi si è estesa

progressivamente a tutto il piede fino al terzo inferiore di gamba.

Dopo 3 mesi di trattamento locale a domicilio, visto il peggiorare della situazione, viene ricoverata.

Si prepara la pz. per l'intervento di amputazione al terzo medio di coscia; infatti l'oscillografia degli arti inferiori mostra indici ridotti alle cosce bilateralmente e lungo l'arto inferiore sinistro; tali rilievi non vengono effettuati alla gamba ed al piede destro per gangrena secca.

Gli esami di laboratorio sono nella norma. Dal punto di vista cardiologico presenta cardiopatia arteriosclerotica senile (P.A. 150/90 mmHg om. sin.) con presenza all'ECG di blocco bi-fascicolare.

Il 17/9/86 la pz. viene operata di amputazione al terzo medio di coscia.

FIG. 1 - LA PZ. IN SALA OPERATORIA: LE È STATA PRATICATA ANESTESIA SPINALE CON MARCAINA IPERBARICA. LE CONDIZIONI GENERALI SONO BUONE.

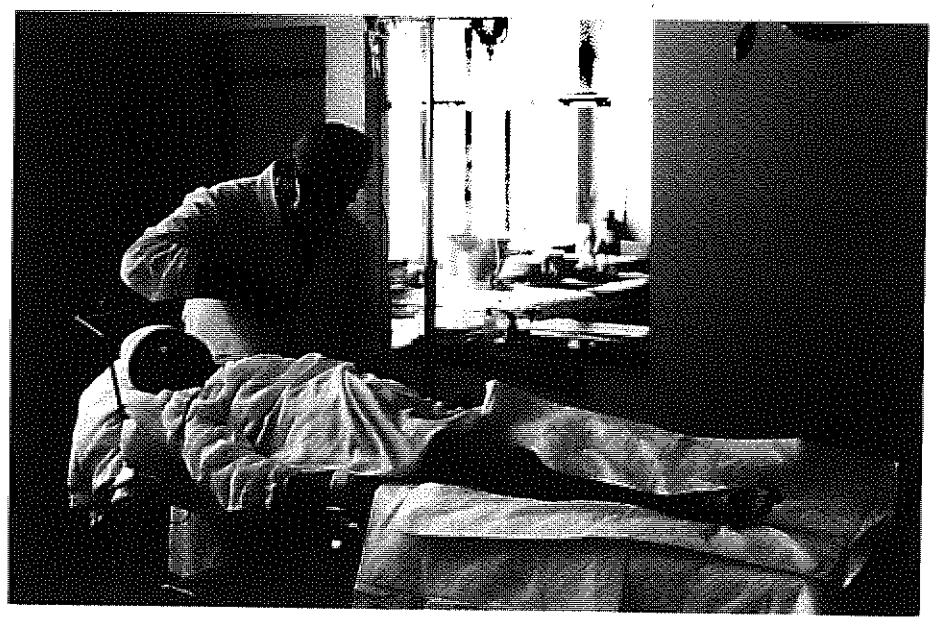
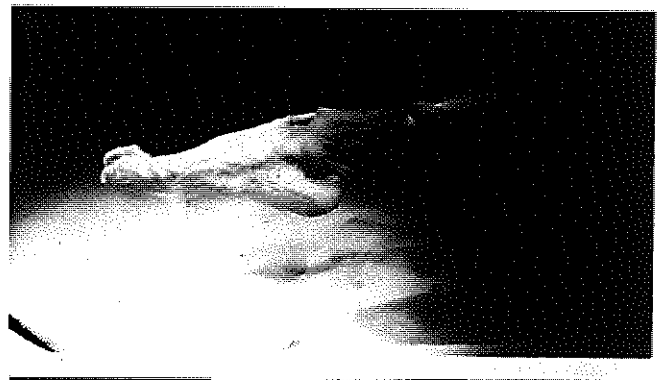


FIG. 2 - ARTO INFERIORE DESTRO CON GANGRENA SECCA BEN DELIMITATA DAL TERZO INFERIORE DI GAMBA A TUTTO IL PIEDE. DISCROMIE CUTANEE DI TUTTO IL RESTO DELLA GAMBA PIÙ ACCENTUATE AL TERZO MEDIO.

FIG. 3 - PETECCHIE CUTANEE A LIVELLO DEL GINOCCHIO CHE DEMARCANO LA ZONA DI RIDOTTA IRRORAZIONE ARTERIOSA.

FIG. 4 - PARTICOLARE DEL PIEDE E DEL TERZO INFERIORE DI GAMBA: A LIVELLO DEL TARSO DORSALMENTE SONO ESPOSTI I TENDINI DEL TIBIALE ANTERIORE, ESTENSORE LUNGO DELLE DITA, ESTENSORE PROPRIO DELL'ALLUCE. SULLA FACCIA LATERALE DEL CALCAGNO IL TENDINE SEZIONATO DEL PERONEO LUNGO. SULLA FACCIA POSTERIORE DELLA GAMBA MUSCOLI NECROTICI.

FIGG. 5, 6 - I MUSCOLI DELLA SURA NECROTICI E RETRATTI IN BASSO LASCIANO SCOPERTI LA TIBIA E IL PERONE.



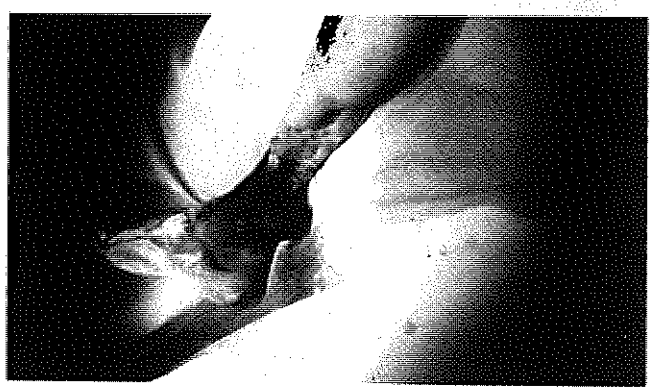
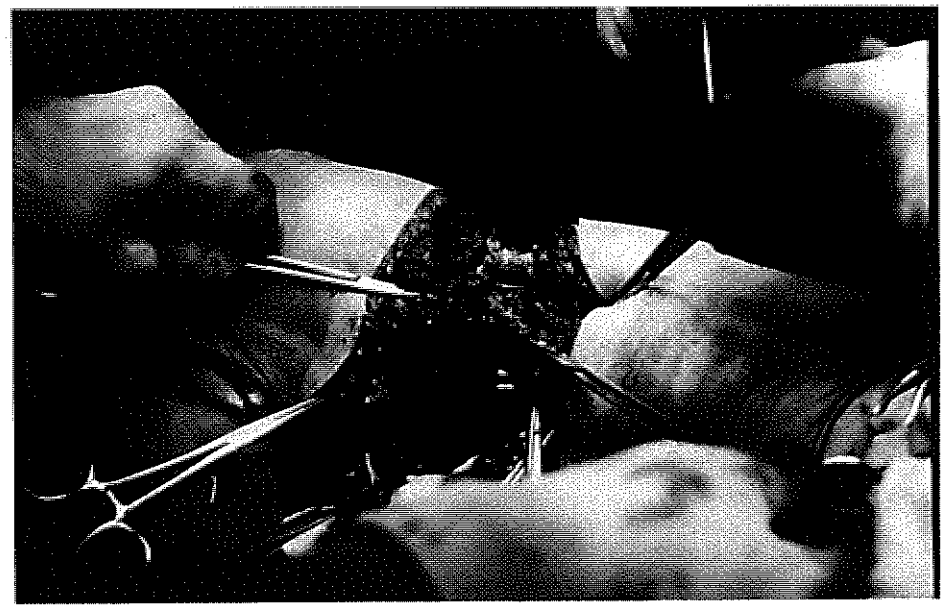


FIG. 7 - INCISIONE AL TERZO MEDIO DI COSCIA, SI PROCEDE PER STRATI E SI ISOLA L'ARTERIA FEMORALE PROFONDA CHE PULSA SOLO PROSSIMALMENTE; SI EVIDENZIA, DOPO L'INCISIONE DELLA STESSA, IL TROMBO OCCLUDENTE SUL CAPO DISTALE.



Il decorso post-operatorio è regolare.

DISCUSSIONE

Pur non essendo presenti, nel nostro caso, i principali fattori di rischio di trombosi arteriose (diabete, ipertensione, alcool, fumo, dislipidemie), non è da sottovalutare l'età avanzata che comporta una degenerazione delle pareti arteriose con conseguenti turbe di irrorazione.

L'oscillografia, come abbiamo detto, mostra nella nostra paziente indici ridotti bilateralmente alle cosce, segno di compromissione sclerotica delle pareti arteriose.

Ai fini di una diagnosi corretta, precoce, che ci permetta di adottare la terapia farmacologica opportuna, in un paziente anziano che riferisce dolore improvviso all'estremità di un arto, generalmente inferiore, non bisogna sottovalutare le condizioni circolatorie modificate dalle alterazioni delle pareti vasali dovute all'età.

Tutto questo può portare ad occlusione progressiva di un grosso vaso arterioso con conseguente gangrena secca.

CONCLUSIONI

L'intervento di amputazione di un arto dovrebbe essere ormai un retaggio della chirurgia ortopedica.

Le avanzate tecniche strumentali e le terapie farmacologiche hanno ridotto, se usate correttamente ed in tempo utile, il pericolo di gangrene al IV stadio come quella osservata nella nostra paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Dimaria - *Le arteriopatie arteriosclerotiche degli arti inferiori.* La Pratique Mèdicale, 26/82.
2. O. Grazioli, R. Capoluongo - *Dopplersonografia C.W. in patologia vascolare.* G.I. Angiologia, Vol. VI° n. 2 1986.
3. Blaisdell F.W., Steele M., Allen R.E. - *Management of acute lower extremity arterial ischemia due to embolism and thrombosis.* Surgery, 84, 822, 1978.
4. Haimovici H., Moss C.M., Veith F.S. - *Arterial embolectomy revisited.* Surgery 78, 409, 1975.
5. Romanoff H., Floman Y. - *Peripheral arterial embolectomy in the aged.* J. Cardiovasc. Surg. 17, 224, 1976.
6. Thompson J.E., Sigler L., Raut P.S., et al. - *Arterial embolectomy: a 20 year experience with 163 cases.* Surgery 67, 212, 1970.

M. AUTILIO
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Divisione di Medicina Generale. Primario: Dott. V. LAVIERI

PREVALENZA DI ALCUNI MARKERS SIERICI ANTICORPALI DEL VIRUS B EPATITICO IN ALCOLISTI CRONICI CON CIRROSI EPATICA

L'alcool etilico è stato da tempo indicato come uno dei maggiori agenti etiologici di malattia epatica essendo stato associato ad un ampio spettro di lesioni: steatosi, sclerosi perivenulare, malattia occlusiva venulare terminale, epatite e cirrosi epatica.

Inoltre negli alcolisti sono state riscontrate più di frequente sia l'epatite cronica attiva che il carcinoma epatocellulare (8).

Gli epatociti contengono tre sistemi metabolici per l'alcool collocati in differenti compartimenti sub-cellulari: 1) l'alcool deidrogenasi nel citosol; 2) il sistema di ossidazione microsomiale (MEOS) nel reticolo endoplasmico; e 3) le catalasi nei perossisomi (10).

Il sistema più importante è quello dell'alcool deidrogenasi basato sulla presenza di varie forme isoenzimatiche che richiedono NAD come coenzima per trasformare l'etanolo in acetaldeide. Il sistema MEOS assumerebbe importanza soprattutto nell'abuso cronico di alcool e porterebbe ad un aumento del NADPH. L'eccessiva quantità di H^+ prodotti agirebbe sul potenziale redox cellulare provocando una serie di modificazioni biochimiche e morfostrutturali dell'epatocita

prevalentemente nella zona 3 dell'acino epatico che è esposta ad una relativa bassa tensione di O_2 (9-10). Inoltre proprio in queste zone si determina una deposizione di tessuto fibroso sintetizzato dall'aumento dei miofibroblasti e di altre cellule mesenchimali produttrici di fibre collagene di I°-III° IV° tipo e di laminina (10).

La fibrosi è inizialmente perisinusoidale (9) e pericellulare, però l'unico quadro istologico che ha mostrato in campioni bioptici successivi la progressione verso la cirrosi è la fibrosi perivenulare (10).

Non vi è accordo sul limite massimo di alcool etilico che può essere assunto senza correre il rischio di malattia epatica. Infatti per alcuni il massimo livello consentito senza che intervengano danni strutturali sarebbe di 150 gr/die (8-2), mentre per altri sarebbe limitato a 80 gr/die (6) o a 60 gr/die (2) e circa la metà per le donne.

Per quanto concerne il rapporto tra alcool e cirrosi epatica è stato evidenziato che nell'Italia settentrionale risulta etilista più del 60% dei cirrotici (6), mentre in Basilicata, uno studio retrospettivo riscontrava un abuso alcoolico nel 56% di tutti i cirrotici maschi e nel 23% delle donne (16).

Tutte le esperienze concordano comunque su una differente suscettibilità all'alcool. Infatti dopo aver consumato più di 160 gr di alcool/die solo il 25% dei bevitori sviluppa la cirrosi epatica (6); secondo altri (8) questa percentuale varia tra il 12 e il 31%.

Per spiegare questa differente suscettibilità sono state avanzate alcune ipotesi: 1) La inadeguatezza della dieta o l'associazione con farmaci epatotossici; questi dati non sono stati confermati (10); 2) La maggiore incidenza di antigeni di istocompatibilità (HLA B8-DR3) nel gruppo dei cirrotici etilisti potrebbe favorire un accelerato danno epatico (157 e poichè questi antigeni sono associati con una varietà di malattie da alterata immunità, si potrebbe suggerire un meccanismo immunitario nel potenziamento della malattia epatica da alcool. A favore di quest'ultimo dato sono alcuni elementi (1-18): la riscontrata riduzione della funzione cellulare suppressor, la riduzione della immunità cellulo-mediata, l'alterato rapporto helper/suppressor dei linfociti circolanti. Inoltre, al di là del dato da tempo conosciuto relativo all'aumento delle IgA, nelle epatiti alcooliche è stato evidenziato un aumento del MIF e della linfocitotossicità, ed un possibile meccanismo autoimmunitario innescato dall'alterazione alcool indotta delle membrane basali (Paronetto).

Le alterazioni immunologiche potrebbero consentire infine una maggiore sensibilità alle infezioni virali dei soggetti che consumano cronicamente grosse quantità di alcool. 3) L'ipotesi virale avanzata da

vari studiosi (10-11-19) è stata oggetto di numerosi studi effettuati prevalentemente sul comportamento degli anticorpi sierici diretti contro diversi comuni antigeni virali in cirrotici etilisti (Influenza A e B; Adenovirus; Herpes; CMV; Varicella; EBV; HAV; HBV). Il risultato di queste esperienze ha dimostrato che, tranne che per l'HBV, non si avrebbe differenze significative rispetto ai soggetti normali (10-17).

Scopo del presente lavoro è una indagine sulla presenza di alcuni markers sierici anticorpali dell'HBV in alcolisti cronici con cirrosi epatica e la discussione sul possibile ruolo di questa infezione nella patogenesi della cirrosi cosiddetta alcoolica.

MATERIALE E METODO

54 pazienti alcolisti cronici di sesso maschile con età compresa tra 38 e 76 anni, tutti affetti da cirrosi epatica con ipertensione portale diagnosticata clinicamente e con indagini di laboratorio e strumentali, furono ricoverati consecutivamente nella divisione di Medicina Generale dal maggio 1985 all'agosto 1986. Tra le caratteristiche di questa popolazione si evidenziava: un consumo di alcool etilico giornaliero pari a circa 190 gr da oltre 10 anni, ittero nel 27,6% dei casi; varici esofagee e/o ascite in tutti i soggetti; precedenti ricoveri ospedalieri nel 30% dei casi. Tra le indagini di laboratorio era evidente un aumento della IgA totali (938 mg%) e del volume globulare medio delle emazie (103 μm^3); una riduzione della attività protrombinica (51,8±19,1) con normalità della fibrinogenemia (216 mg%). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecografia epatosplenica, rx esofago e/o esofagoscopia per ricerca di varici.

Criteri di esclusione dallo studio erano: anamnesi positiva di epatite virale o ittero; lo stato di portatore di HBsAg. Il gruppo di controllo veniva suddiviso in 2 sottogruppi di cui il primo era costituito da 32 soggetti maschi, di età pari a 57 anni in media, ricoverati nello stesso periodo per una patologia diversa, non epatopazienti nè alcolisti, ed il secondo da 15 pazienti con un'età media di 46,1 anni, alcolisti da oltre 10 anni, con un consumo quotidiano medio di circa 170 gr, affetti da epatopatia non cirrotica.

In tutti furono ricercati gli anticorpi antiHBs e antiHBc tot. con metodo immunoenzimatico; i test vennero effettuati presso il laboratorio del Centro Trasfusionale di questo ospedale.

I risultati sono stati sottoposti ad analisi statistica atta a valutarne la significatività mediante il calcolo dell'Errore Standard.

RISULTATI

Nella Tab. I si rilevano i dati relativi all'età, consumo quotidiano di alcool, e presenza di markers sierologici anticorpali dell'HBV sia nella popolazione dei cirrotici con ipertensione portale, che in quella dei controlli normali o etilisti cronici senza cirrosi epatica. La Tab. II confronta le esperienze di altri lavori sullo stesso problema.

TAB. I -

	Cirrosi in Alcolisti	Alcolisti cronici	Controlli
Età	56,9	46,1	57,1
Consumo di Alcool/die	192±59 gr	170±43 gr	50 gr
Anti HBs	15/54 = 27,7%	4/15 = 26,6%	2/32 = 6,2%
Anti HBc tot.	* 31/54 = 57,5%	4/15 = 26,6%	4/32 = 12,5%
Almeno un Marker	* 31/54 = 57,5%	4/15 = 26,6%	5/32 = 15,6%

* Differenza statisticamente significativa (>2 ES)

TAB. II - PREVALENZA MARKERS SIERICI HBV IN CIRR. ETILISTI

	Senza I. Por.	Con I. Por.	N. Pazienti
Mills 1980	34%	47%	120
Mills 1981	23%	47%	
Gaudeau 1981	54,6%		
Buffet 1983	47%		68
Rambaldi 1983	65,9%		47
Stingendal 1984	31%		38
Bailly 1986	41,6%		24
Presente Studio	57,5%		54

Nella Tab. III sono rappresentate le differenze tra i cirrotici con positività dei markers anti HBV e quelli senza markers.

La tabella IV rileva le prevalenze dei Markers relative ad altri studi sugli etilisti cronici senza cirrosi epatica e sui soggetti normali.

TAB. III - CIRROSI EPATICA CON IP.POR. IN ALCOLISTI CRONICI

	Markers +	Markers -	Significatività
Età	58,2	55,2	N.S.
Precedenti ricoveri	11/31 = 35,4	5/23 = 21,7%	N.S.
Attività Protrombinica	48,8±18,8%	54,9±19,3	N.S.
IgA (v.n. 70/312)	890,7 mg%	985,7 mg%	N.S.
Pseudocolin. (v.n. 2450/4850)	1330	1176	N.S.
Ittero	8/15 = 53,3%	7/15 = 46,7%	N.S.
Consumo di Alcool/die	212±56 gr	173±62 gr	N.S.

Differenza statisticamente non signif.

TAB. IV

	Markers HBV in Sogg. non Etil.	N. Pz	Markers HBV in Etil. non Cir.	N. Pz
Rambaldi (1983)	26,5%	83	64%	25
Stigendal (1984)	5%	38	12%	34
Bailly (1986)	5-10%	Don. di Sang.	18,4% **	157
Presente studio	12,5%	32	26,6%	15

**: se età >30 anni = 23,6%
se consumo >10 anni = 25,6%

DISCUSSIONE

Il ruolo del virus B dell'epatite nell'aggravamento di epatopatie di origine alcoolica è un argomento di attualità fortemente dibattuto. Che l'alcool possa essere da solo l'unica causa di cirrosi è stato dimostrato nel babbuino, ma vi sono notevoli difficoltà a trasferire nell'uomo questi dati sperimentali (14).

L'ipotesi virale potrebbe giustificare i differenti danni epatici determinati dall'ingestione di uguali quantità di alcool in soggetti diversi. Il presente studio evidenzia la presenza di markers anti HBV nel 57,5% dei cirrotici alcolisti cronici con ipertensione portale. Tale prevalenza è statisticamente significativa se confrontata a quella del gruppo di controllo (15,6%) e del gruppo degli alcolisti cronici senza cirrosi (26,6%) (Tab. 1).

Questi dati vengono comparati a quelli rilevati in altre esperienze nella tab. II ed in generale, tranne poche eccezioni, i risultati sono piuttosto omogenei. (3-5-11-12-14-17).

Al contrario di altri studi (3-5) non sono emerse differenze significative tra prevalenza di markers da una parte e consumo di alcool, età e gravità della cirrosi epatica dall'altra (Tab. III) è ciò in accordo ad altre esperienze (14).

Nel gruppo degli alcolisti cronici senza cirrosi la prevalenza dei markers anti HBV è stata superiore rispetto al gruppo di controllo ma non statisticamente significativa, mentre risulta altamente differente da quella della popolazione cirrotica con ipertensione portale. (Tab. IV). La medesima tab. confronta i risultati della ricerca di markers sierici antiHBV in esperienze diverse eseguite sia in soggetti etilisti senza cirrosi, sia in soggetti non etilisti, nè epatopatici. Tutti i risultati confermano che l'infezione di virus B dell'epatite ricorre frequentemente negli alcolisti, soprattutto quelli con cirrosi epatica, ed è possibile che questa prevalenza più elevata sia secondaria ad un maggiore rischio di esposizione al virus di questi soggetti.

Le ragioni di questa forte contaminazione da parte dell'HBV negli alcolisti cronici restano speculative; potrebbero intervenire fattori socio-economici sfavorevoli, uso di derivati del sangue, eppure, come accennato in precedenza, stati di depressione immunitaria alcool dipendente.

Resterebbe da considerare l'eventuale ruolo del virus nei soggetti cirrotici alcolisti senza markers sierici. Non potendo escludere che possa coesistere una infezione da virus NANB ad evoluzione cronica, cosa che in effetti si verifica dal 15 al 60% delle epatiti acute NANB (13), è possibile sia che alcuni pazienti inizialmente sieropositivi per l'HBV abbiano presentato nel corso degli anni una sieronegativizzazione dei markers (14), sia che, come dimostrano recenti esperienze, il virus B si integri nel DNA della cellula epatica in assenza di qualsiasi marker sierologico dimostrabile (4-7).

CONCLUSIONI

Nell'uomo manca la dimostrazione diretta che l'alcool etilico possa essere da solo l'unica causa di cirrosi epatica ed esistono danni epatici differenti determinati da eguali quantità di alcool in soggetti diversi. Un etiologia virale (HBV-NANB), favorita da disordini immunitari, può costituire un importante cofattore nella genesi della cirrosi alcoolica.

Molte esperienze, in accordo al presente lavoro, rilevano una elevata frequenza di infezione da HBV suffragata da una aumentata prevalenza di markers sierici anti HBV nei cirrotici etilisti rispetto alla popolazione normale.

L'assenza di questi markers in una parte dei cirrotici etilisti non escluderebbe la presenza del DNA virale integrato nel nucleo del'epatocita (4). Come ipotesi il virus potrebbe agire contemporaneamente all'alcool oppure un fegato già danneggiato dall'alcool risulterebbe più suscettibile al danno virale o viceversa. Ulteriori studi potrebbero servire a verificare tali ipotesi e a dare una valida giustificazione alla vaccinazione anti HBV negli alcolisti cronici (3).

BIBLIOGRAFIA

1. Alexander GJM: *Contreasting relations between suppressor chronic liver disease.* Lancet 8337-1291-3; 1983.
2. Anderson P. *Consumo di alcool: quali sono i livelli sicuri?* Br. Med. J. Ed. Ital. 3; 9; 74; 1985.
3. Bailly D.: *Should alcoholics receive prophylactic hepatitis B immunization? A preliminary study in hospidalized patients.* Sem. Hop. Paris. 62; 24; 1779-84; 1986.
4. Brechot C.: *Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen.* N. Engl. J. Med. 312; 5; 270-76; 1985.
5. Buffet C. Marquers sèrologiques du virus de l'hepatite B au cours de hèpatopathies alcooliques. Presse Med. 12; 36; 2262-63; 1983.
6. Coppo M.: *Cirrosi epatica etilica; in Epatologia.* Ed. UTET; 1981 228-233.
7. Figus A.: *Hepatitis B viral nucleotide sequences in NANB or hepatitis B virus related chronic liver disease.* Hepatology; 4; 3; 364-8; 1984.
8. Gentilini P.: *Alcoholic liver disease. International update on liver disease.* Firenze. 26-28. V. 1986.
9. Hort T.: *Early alcoholic liver iniurry: changes of the Disse space in acinar zone 3.* Liver, 5; 301+10; 1985.
10. Lieber C.: *Alcohol and the liver: 1984 Update.* Hepatology 6; 1243-1260; 1984.
11. Mills Pr.: *Evidence for previous hepatitis B virus infection in alcoholic cirrhosis.* Br. Med. J. 282; 437-8; 1981.

12. Mills Pr: *Hepatitis B and other viral antibodies in alcoholic cirrohsis.* Abstract. Gastroenterology; 79; 1115; 1980.
13. Piazza M.: *Epatiti NANB in Epatite virale acuta e cronica.* IV Ed. Ghedini Ed. 62-66; 1986.
14. Rambaldi M.: *L'infezione da virus B nelle epatopatie croniche alcooliche.* Rec. progressi in medicina. 74; 10; 1119-1127; 1983.
15. Saunders JB: *Accelerated development of alcoholic cirrhosis in patients with HLA B8.* Lancet I 1381-84; 1982.
16. Semeraro V.: *Aspetti epidemiologici della cirrosi epatica in Basilicata*; in aspetti Medico-Sociali in Med. e Chir. Potenza 7.V.1977.
17. Stigendal L.: *Prevalence of markers of hepatotrophic viruses in alcoholics with symptomatic liver cirrhosis or pancreatitis.* Scand. J. Gastroenterol. 19; 588-90; 1984.
18. The Lancet: *Immunological abnormalities in alcoholic liver disease.* Lancet, Sept 10; 606-6; 1983.
19. Villa E.: *Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage.* Lancet 2; 1243-44; 1982.

B. MARSICANO, G. PANETTA, P. BORRACIA
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Ospedale di Pisticci
Divisione Chirurgica

TECNICHE CHIRURGICHE AMBULATORIALI: LA SCLEROTERAPIA DELLE EMORROIDI

INTRODUZIONE

La scleroterapia delle emorroidi consiste nell'iniezione di una soluzione di fenolo al 5% in olio vegetale nella sottomucosa alla base di un'emorroide. Il gavocciolo deve esere al di sopra della linea dentata.

Tale trattamento è indicato per emorroidi di primo grado sanguinanti. In quelle di secondo grado può essere utilmente associato alla legatura elastica.

Le controindicazioni consistono in infezioni intestinali, morbo di Crohn, neoplasie rettali. La sclerosante non deve essere praticata subito dopo una trombosi delle emorroidi o dopo un prolasso; l'intervallo tra un'iniezione e l'altra deve essere di circa un mese.

Prima dell'intervento è necessario un piccolo clistere evacuativo; non è necessaria alcuna anestesia.

Il paziente viene invitato a porsi sul fianco sinistro e si esegue la proctoscopia con l'iniezione della sostanza; se necessario possono essere sclerosate contemporaneamente fino a tre gavoccioli.

Le complicanze consistono, in un dolore eccessivo, emorragia da caduta dell'escara e prolasso delle emorroidi.

MATERIALI E METODI

Secondo la tecnica e le indicazioni precedentemente descritte sono state eseguite 20 iniezioni sclerosanti in 9 pazienti, quattro dei quali trattati anche con legatura elastica.

Ad ogni paziente dopo la visita generale ed una rettoscopia, veniva dato un foglio esplicativo simile a quello riportato:

Scleroterapia delle emorroidi: avvertenze.

Prima dell'intervento

- Effettuare un piccolo clistere almeno un'ora prima.

Dopo l'intervento

- Un cucchiaio di olio di vaselina la sera, almeno due ore prima di coricarsi, per 3 gg.
- Lattulosio sciroppo.
  1 cucchiaio × 3 al giorno per 3 gg.
- Amoxicillina cpr 500 mg
  1 cpr × 3 al giorno × 2 gg.
- Dieta ad alte scorie
- Evitare defecazioni con sforzo
- Limitare i lavori pesanti nella prima giornata
- Non preoccuparsi per la presenza di qualche goccia di sangue nelle feci o per la persistenza di una lieve dolenzia.
- In caso di dolore:

Metamizolo gocce, 30 gocce × 3 al giorno al bisogno

- In caso di dolore intenso o di sanguinamento abbondante contattare il medico.
- La successiva sclerosante dopo 1 mese circa.

RISULTATI

Tutti i pazienti hanno tratto giovamento dal trattamento. Si è provveduto a sclerosare un solo gavocciolo per volta e si sono sclerosati mediamente 3 gavoccioli per paziente. Una sola applicazione è stata necessaria in pazienti sottoposti anche a legatura elastica.

Non si sono avute complicanze.

Il follow-up dei pazienti è stato di 6 mesi circa durante i quali non si sono avute recidive di sanguinamento.

CONCLUSIONI

La scleroterapia delle emorroidi si è rivelata un utile trattamento delle emorroidi di primo grado sanguinanti.

Essa è un utile ausilio in quelle di secondo grado sanguinanti in cui deve essere associata alla legatura elastica. A nostro parere, è controindicata nelle emorroidi di terzo grado.

La metodica è priva di complicanze purchè venga utilizzata una tecnica adeguata.

La possibilità di una cura ambulatoriale, senza interferenze con le normali occupazioni, ne riduce i costi sociali.

BIBLIOGRAFIA

1. Gabriel W.B.: «*The principles and practice of rectal surgery*». 5th edition p 132 London: Lewis 1963.

B. MARSICANO, G. PANETTA, P. GIANNASIO
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Ospedale di Pisticci
Divisione Chirurgica

LA PLUG TECHNIC NEL TRATTAMENTO DELL'ERNIA CRURALE

INTRODUZIONE

L'ernia crurale costituisce circa il 5% di tutte le ernie. Le donne ne sono interessate in un rapporto di 4/1 con gli uomini. Gli accessi più comunemente usati sono:
- accesso crurale;
- accesso inguinale;
- accesso addominale e soprapubico.

L'accesso crurale è semplice, rapido, sicuro.

Recentemente per la plastica di tale ernia, oltre alle tecniche tradizionali che prevedono la chiusura dell'anello femorale con semplici punti, attraversando il legamento inguinale, il legamento di Gimbernat, la fascia pettinea ed una plica della fascia della vena femorale, è stata introdotta la plug technic.

Tale tecnica è stata descritta da Lichtenstein e Shore nel 1974. Dopo un'incisione crurale e la liberazione del sacco erniario viene introdotta nell'anello femorale una rete di polipropilene modellata a sigaretta.

Essa viene tenuta in situ da 2-3 punti di polipropilene tra il ligamento inguinale e la fascia pettinea.

La rete si srotola nella sua estremità distale bloccando l'ingresso nell'anello femorale.

CASISTICA

La nostra esperienza con la metodica appresso descritta risale a circa un anno.

In tale periodo sono stati trattati 4 Pazienti di cui tre di sesso maschile ed uno di sesso femminile.

La mobilizzazione dopo l'intervento è stata precoce in prima giornata.

Il follow-up è stato mediamente di 4 mesi.

RISULTATI

In tutti i pazienti non si sono avute recidive nè conseguenze per la presenza di tale corpo estraneo. Le reti di polipropilene sono assolutamente inerti e vengono con il tempo invase di fibroblasti.

La precoce mobilizzazione ha permesso di ridurre il circolo immobilità-dolore presente in tali pazienti.

Non si sono avute recidive e la degenza media dopo l'intervento è stata di 6 gg..

La plug technic, da questi dati preliminari, si presenta come una metodica vantaggiosa per la riduzione dei tempi dell'intervento, la sua semplicità di attuazione e la presumibile assenza di recidive.

La riduzione dei tempi di degenza relativi ha evidenti vantaggi socio-economici.

BIBLIOGRAFIA

1. Lichtenstein I.L., Shore J.M.: *Semplified repair of femoral and recurrent inguinal hernias by plus technic.* Am. J. Surg. 128: 439, 1974.
2. Aureggi A., Virno F.: *Trattamento ambulatoriale delle ernie inguino-crurali: appunti di tecnica operatoria.* Archivio Atti Società Italiana di Chirurgia. 87mo Congresso 1985.

B. MARSICANO, G. PANETTA, R. TADDEI
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Ospedale di Pisticci
Divisione Chirurgica

TECNICHE CHIRURGICHE AMBULATORIALI: LA LEGATURA ELASTICA DELLE EMORROIDI

INTRODUZIONE

La legatura elastica delle emorroidi consiste nel cerchiaggio delle emorroidi con un nastro elastico.

Tale tecnica è indicata nel caso di pazienti con grossi gavoccioli emorroidari al di sopra della linea dentata, purchè non essessivamente numerosi, di secondo grado.

È controindicata nel caso di infezioni intestinali, morbo di Crohn, pazienti immunodepressi, ragadi, fistole anali e deve essere sempre preceduta da un accurato esame generale e strumentale del paziente.

Prima dell'intervento è necessario un piccolo clistere evacuativo; non è necessaria alcuna anestesia.

Si carica il nastro elastico sull'apposito apparecchio mentre il paziente vbiene invitato a porsi sul fianco sinistro e si esegue la proctoscopia. Individuato il gavocciolo dal legare, al di sopra della linea dentata, ed afferratolo con la apposita pinza si spare la molla.

Il quadro finale presenta una emorroide della grandezza di una ciliegia legata alla base.

Non è opportuno legare più di un gavocciolo al mese.

Il paziente non deve avvertire che un modesto dolore, deve evitare i lavori pesanti nella prima giornata e defecazioni con sforzo. L'emorroide si stacca dopo 4-7 gg.

Le complicanze riguardano la presenza di un forte dolore dovuto all'errato posizionamento del nastro elastico, la trombosi di una emorroide interna, il prolasso delle emorroidi ed un sanguinamento eccessivo dopo la caduta dell'escara.

MATERIALE E METODI

Secondo la tecnica e le indicazioni precedentemente descritte, sono state eseguite 88 legature elastiche, con strumentazione Seward, su 21 pazienti nell'arco di 18 mesi; il follow-up relativo è durato mediamente 7 mesi.

Ad ogni paziente, dopo la visita generale ed una rettoscopia, veniva dato un foglio esplicativo simile a quello riportato:

Legatura elastica delle emorroidi: avvertenze.

Prima dell'intervento

- Effettuare un piccolo clistere almeno un'ora prima della legatura

Dopo l'intervento

- Un cucchiaio di olio di vaselina la sera, almeno due ore prima di coricarsi, per 3 gg.
- Lattulosio sciroppo
  1 cucchiaio × 3 al giorno per 3 gg.
- Amoxicillina cpr 500 mg
  1 cpr × 3 al giorno × 2 gg.
- Diete ad alte scorie
- Evitare defecazioni con sforzo
- Limitare i lavori pesanti nella prima giornata
- Non preoccuparsi per la presenza di qualche goccia di sangue nelle feci o per la persistenza di una lieve dolenzia.

In caso di dolore: Metamizolo gocce , 30 gocce × 3 al giorno al bisogno

- In caso di dolore intenso o di sanguinamento abbondante contattare il medico.
- La successiva legatura dopo 1 mese.

RISULTATI

Tutti i pazienti hanno tratto giovamento dal trattamento fin dalla seconda legatura.

Si è avuta una sola complicanza per distacco in prima giornata della banda elastica e successiva trombosi di una emorroide interna: ciò in seguito alla stipsi del paziente non adeguatamente corretta. Il caso è stato risolto con uso di antidolorifici.

Il follow-up dei pazienti a sette mesi non ha evidenziato recidive.

CONCLUSIONI

La legatura elastica delle emorroidi si è dimostrata un valido mezzo per il trattamento delle emorroidi di secondo grado, specie di grosse dimensioni, purchè ne siano rispettate le indicazioni e la tecnica chirurgica sia adeguata.

La possibilità di cura ambulatoriale, senza interferenze con le normali occupazioni, ne riduce notevolmente il costo sociale.

BIBLIOGRAFIA

1. Barron J. «Office ligation of internal haemorroids» Am J. Surg. 105, 563, 1963.
2. Goligher J. C. *«Surgery of the anus rectum and colon» 3 rd edition page 137 London: Balliere Tindal, 1975.*

V. N. D'ANDREA, R. CURCIO, G. LAMBERTI
Unità Sanitaria Locale n. 3 - Ospedale di Villa D'Agri
Divisione di Pediatria

LA MALATTIA DI KAWASAKI: CASO CLINICO

Descritta per la prima volta in Giappone nel 1967 da Kawasaki la malattia resta tutt'ora sostanzialmente un «mistero»: non è una malattia da streptococco, nè da tossina strafilococcica, si differenzia da altre malattie eritematose febbrili; l'unica malattia da cui è difficile distinguerla resta la panarterite nodosa infantile. Il «mistero» principale è quello eziopatogenetico; numerose sono state le iniziative per chiarire tale aspetto. È stata ritrovata la presenza di immuno complessi il cui antigene è l'acaro della polvere di casa o meglio alcuni suoi costituenti interni. Il gruppo di Kato dopo passaggi in cultura di materiale ottenuto da sangue e da linfonodi di pazienti affetti è riuscito ad isolare quello che ormai si ritiene poter essere l'agente responsabile di questa malattia: un ceppo di Propionibacterium Acnes che nella sua veste normale è una saprofita abituale della cute umana.

La malattia colpisce soggetti di entrambi i sessi (con una lieve prevalenza dei maschi) a partire dai primi mesi di vita fino ai quattro cinque anni e qualche raro caso dopo i sei anni. L'incidenza della Kawasaki in Giappone è intorno ai 16 casi per 100.000 bambini sotto i

cinque anni di età; un'incidenza simile è stata rilevata in Europa ed anche in Italia.

Non esistendo alcun esame di laboratorio che permetta la diagnosi di certezza della Kawasaki, i criteri rimangono fondamentalmente clinici.

Vengono universalmente accettati quelli proposti dal Center for Disease Control di Atlanta:

1) Febbre da 5 o più giorni associata ad almeno quattro dei seguenti elementi:
   A) Iniezione congiuntivale bilaterale
   B) Stomatite e/o cheilite
   C) Modificazioni delle estremità: eritema e/o edema periferico e/o desquamazione periungueale
   D) Esantema
   E) Linfoadenopatia cervicale
2) Esclusione di altre possibili eziologie

Come si vede, ciascuno di questi segni è abbastazna aspecifico: ciò che fà la diagnosi è l'associazione di essi e soprattutto la loro successione.

La febbre può durare anche diverse settimane; la congiuntivite e la linfoadenopatia sono presenti già dai primi giorni di malattia; l'esantema (morbilliforme, scarlattiniforme, polimorfo) compare dopo qualche giorno assieme alla cheilite e può recidivare, così come le modificazioni delle estremità.

Abbastanza frequenti sono le alterazioni rilevate dal laboratorio che fondamentalmente consistono in: A) una marcata alterazione degli indici di flogosi: B) una piastrinosi importante, che si rende però evidente dopo i primi giorni di malattia; C) una alterazione dell'equilibrio immunologico (aumento del rapporto T helper/ T suppressor; immunocomplessi circolanti).

Il reale pericolo per i piccoli pazienti che ne sono affetti è la comparsa di aneurismi delle coronarie, che si manifestano in fase acuta di malattia e possono complicarsi con trombosi occludenti e portare ad infarti estesi del miocardio, con morte dell'uno/due per cento dei bambini affetti dalla malattia. L'evoluzione comunque di tali aneurismi è spesso favorevole coma ha dimostrato Kato, con studi angiografici molto dettagliati: la regressione, agli effetti funzionali avviene nel giro di due/sette mesi.

Il vaso comunque rimane spesso in qualche misura alterato, certamente più esposto alla degenerazione ateromatosa: evenienza riscontrata autopticamente in pazienti in precedenza affetti da Kawasaki venuti a morte molti anni dopo per cause accidentali.

La gran parte dei casi di questa malattia linfomucocutanea è autolimitata e senza sequele a distanza, ma la potenziale gravità ha probabilmente giustificato tentativi terapeutici anche aggressivi. In effetti l'unico vero razionale trattamento, con buone dimostrazioni dell'efficacia, consiste nella somministrazione di acido acetilsalicilico a dosi molto basse (3,5 mg/Kg/die): solo a queste dosi infatti, è stato dimostrato che l'ASA è capace di inibire la produzione di tromboxano A_2, trombogenico, senza deprimere contemporaneamente anche il suo antagonista, la prostaciclina, onde prevenire l'infarto in soggetti adulti con angina instabile. Tale trattamento va comunque proseguito (anche come profilassi) per due mesi. Nel panorama deludente dei tentativi terapeutici si inserisce la recentissima proposta di trattamento con immunoglobuline ad alte dosi.

CASO CLINICO

Dalla relazione clinica di dimissione di D.A. ricoverato dal 9.4. al 19.4.1986.

Antonio di 3 anni viene ricoverato in Ospedale perchè accusa dolore agli arti inferiori e rifiuta di camminare dal giorno prima, inoltre presenta lesioni cutanee ipercheratosiche agli arti.

Da circa 1 settimana, il bambino ha presentato febbre, seguita da comparsa di esantema (il medico curante poneva diagnosi di morbillo); inoltre, congiuntivite intensa, stomatite, cheilite e desquamazione cutanea in sede periungueale e perianale; tumefazione linfonodale in sede laterocervicale e compromissione dello stato generale.

All'esame obiettivo, Antonio appariva molto irritabile, con posizione in flessione degli arti inferiori; evidente l'edema del dorso delle mani e dei piedi, una desquamazione della cute perianale e ipercheratosi della cute e dei gomiti e della superfice estensoria degli arti inferiori: presentava cheilite e linfonodi palpabili in sede latero-cervicale e mandibolare.

La storia ed il quadro clinico orientavano verso la diagnosi di malattia di Kawasaki (o sindrome linfo-muco-cutanea); gli esami di laboratorio (VES: 76, PCR: neg.; Emocromo Hb: 11,4; G. Bianchi: 18200; Piastrine: 446000; GOT e GPT nella norma; TAS: 166; Rx Torace: neg.; ECG: normale) sembravano confermare la diagnosi.

La malattia di K. è un forma di vasculite sistemica su base immunologica ed eziologica non bene conosciuta, a decorso di solito benigno, salvo casi in cui sono interessate le coronarie, con rischio di

trombosi: a scopo di profilassi antitrombotica quindi, si è iniziata terapia con acido acetilsalicilico a basso dosaggio (100 mg. /die) che dovrà continuare per due mesi.

Durante i giorni successivi, le condizioni generali del bambino sono migliorate, con scomparsa graduale dell'ipercheratosi cutanea, ricomparsa di desquamazione periungueale, lieve idrocele destro; VES di controllo: 53, non più leucocitosi. Dovrà continuare la profilassi con Aspirina da 100 mg. (1/2 cp. al giorno), fino al 9.6.1986 e tornare a controllo per ripetere VES ed emocromo il 28.4.1986.

BIBLIOGRAFIA

1. Tamburlini G., Strinati R., Cadorini S., et al. *A2 year survey of muco-cutaneos lymph node syndrome in Northeastern Italy clinical and epidemiological findings.* Helv. Pediat. Acta 39, 319-329, 1984.
2. Kawasaki T. *Acute febbrile mucocutaneous syndrome with limphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes.* Jap. J. Allergol 16, 178-222, 1967.
3. Tamburlini G., Strinati R., Kawasaki disease in north-East Italy. Lancet 1, 822-823, 1983.
4. Tamburlini G, Strinati, R., *La malattia di Kawasaki, Medico e Bambini,* 1984, 3, 182-185.

G. ROMANO
(con la collaborazione di Rosaria D'Amelio)

Clinica Otorinolaringologica dell'Università di Bologna.
Direttore: Prof. E. PIRODDA

TEST DI LUESCHER E ZWISLOCKI: REGISTRAZIONE DELLA PROVA E VALUTAZIONE DEI PARAMETRI IN SOGGETTI NORMOACUSICI.

RIASSUNTO

Abbiamo studiato la capacità di discriminazione relativa di intensità ($\Delta I/I$) in 28 soggetti (14 femmine e 14 maschi) ad audiogramma tonale liminare normale mediante esecuzione e registrazione del test di Luescher e Zwislocki.

Si è usato un audiometro particolare dotato di un commutatore che consente il passaggio dal tono continuo al modulato e viceversa senza soluzioni di continuità.

All'audiometro è stato collegato un apparecchio dotato di due canali di registrazione: uno per lo stimolo sonoro e l'altro per le risposte del soggetto.

I risultati ci portano a concludere quanto segue. Esiste una differenza significativa per sesso: il valore medio $\Delta I/I$ è uguale a 12,43% (1,15 dB) per le femmine e 9,71% (0,89 dB) per i maschi; il valore minimo sicuramente discriminato è uguale a 6% (0,54 dB) per entrambi i sessi; la $\Delta I/I$ è migliore per i 2000 Hz, peggiore, rispettivamente

per 500 Hz e 1000 Hz; non vi sono differenze significative nello stesso soggetto tra orecchio destro e sinistro, nè tra il primo esame e quello di controllo.

I dati ottenuti autorizzano a pensare che una precisa determinazione quantitativa dei valori della $\Delta I/I$ abbia un significato fisiopatologico e provano che il test può essere meglio utilizzato di quanto non sia stato fatto in passato.

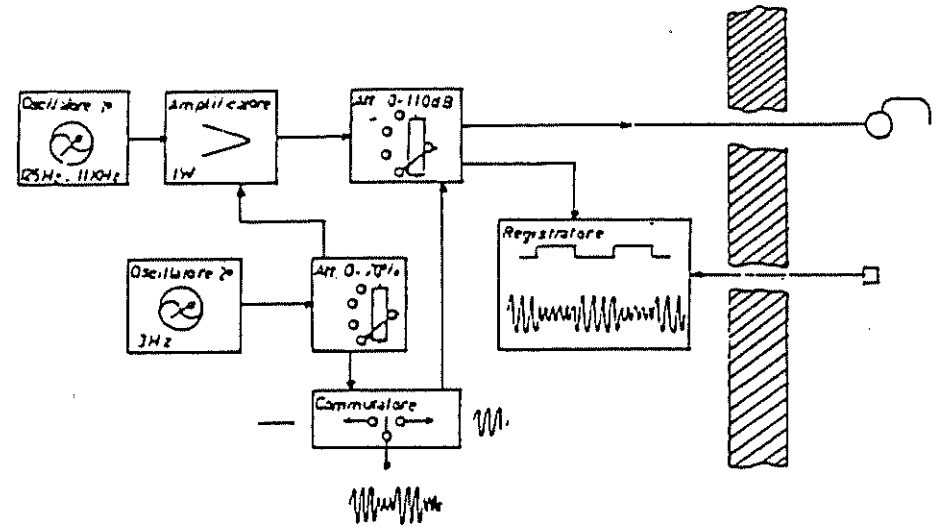
INTRODUZIONE

La capacità di distinguere piccole variazioni di intensità dello stimolo costituisce, per ogni recettore, uno degli indici più significativi della sua efficienza funzionale. Per quanto riguarda l'organo cocleare, un lungo periodo durante il quale i problemi relativi sono stati oggetto di diffusa attenzione in campo audiologico, in vista dell'auspicabile applicazione clinica, si è concluso da tempo con risultati pratici sostanzialmente modesti, che si riassumono nell'impiego corrente della prova proposta da Jerger (SISI test). È stata sempre nostra opinione che l'importanza fisiologica di questo indice giustificasse maggiori approfondimenti e una più attenta valutazione dei metodi di indagine e dei risultati.

Il procedimento che si serve della modulazione di ampiezza (Luescher-Zwislocki) è certamente quello che può trovare più facilmente applicazione in campo clinico. Perchè tale procedimento possa essere largamente impiegato è necessario che al soggetto esaminato sia proposto un compito facile, quale ad esempio quello di apprezzare una differenza tra un tono continuo e un tono modulato. Perchè il risultato di questa prova sia significativo, è necessario che il soggetto non abbia altri termini di riferimento per emettere un giudizio. È necessario, in altre parole, che tra stimolo continuo e stimolo modulato in ampiezza non vi siano fenomeni che diano luogo a transitori udibili, o interruzioni che ovviamente non permettono alcun controllo obiettivo in merito dell'attendibilità della risposta.

Le nostre indagini pertanto sono state condotte con un apparecchio dotato del dispositivo originale di Luescher e Zwislocki, la cui caratteristica più importante dal punto di vista tecnologico, è appunto quella di consentire il passaggio ininterrotto dal tono continuo a quello modulato. Sulla base di questa premessa, si è ritenuto necessario migliorare l'esecuzione della prova mediante l'applicazione di un sistema di registrazione della risposta.

FIG. 1 - SCHEMA IN BLOCCHI DEL DISPOSITIVO IMPIEGATO PER LA DETERMINAZIONE QUANTITATIVA DELLA $\Delta I/I$. (DA PIRODDA E. E CENACCHI V (11).



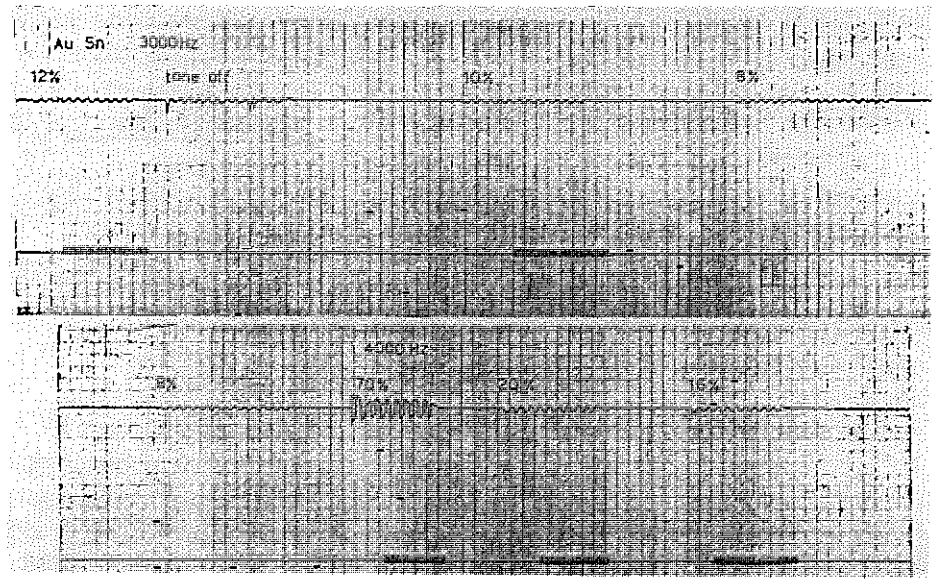
METODI

Le peculiarità tecniche della nostra indagine sono due (Fig. 1).

La prima riguarda la realizzazione e l'uso di un apparecchio che consente, momento per momento, la registrazione del test di Luescher su carta millimetrata, con la possibilità quindi di documentare le risposte del soggetto e di determinare, conseguentemente, con facilità e attendibilità, valori sufficientemente precisi della soglia differenziale per l'intensità.

Ciò, è stato possibile grazie ad un apparecchio a due canali, del tipo in uso per eseguire gli esami elettronistagmografici, realizzato nel nostro laboratorio audiologico: un canale serve per registrare le variazioni di ampiezza della modulazione di intensità del tono, l'altro per registrare la risposta del soggetto esaminato, il quale preme un pulsante quando percepisce la transizione dallo stimolo continuo a quello interrotto e lo mantiene premuto fino a quando lo stimolo torna ad essere continuo.

FIG. 2 - PARTE DELLA REGISTRAZIONE DI UN ESAME. CANALE SUPERIORE: STIMOLO; CANALE INFERIORE: RISPOSTA DEL SOGGETTO.



Ovviamente la perfetta coincidenza delle variazioni che intervengono nei due tracciati, indica i valori di modulazione che il soggetto riesce a percepire e quindi la soglia differenziale, per l'intensità. (Fig. 2)

La seconda peculiarità è insita nellla caratteristiche stesse dell'audiometro.

Si è usato un audiometro JACQUET LZ/52, che ha la caratteristica di essere fornito di un commutatore che consente una transizione immediata, cioè senza alcun intervallo di tempo e senza che tale transizione determini l'introduzione di stimoli acustici estranei, dal tono continuo a quello modulato e viceversa.

Ciò rende relativamente semplice e attendibile il compito e le risposte del soggetto esaminato, in quanto gli viene richiesto semplicemente di operare una discriminazione fra tono continuo e modulato.

Tale condizione tecnica dunque, che non si verifica in alcuni audiometri in commercio, è necessaria affinchè la prova di Luescher conservi a pieno la sua validità.

L'audiometro possiede inoltre un attenuatore che consente di modulare l'intensità dello stimolo dal 70% allo 0% della pressione sonora del segnale; le modulazioni di ampiezza, prodotte al ritmo di 2-3 al sec., sono di forma sinusoidale e avvengon in misura graduale. Il test

di Luescher, trattandosi di soggetti normoacusici è stato eseguito con toni di intensità di 40 dB sopra soglia, il che permette una determinazione della $\Delta 1/1$ comoda e facile per il soggetto esaminato. Il test è stato eseguito con metodo discendente, che secondo Luescher Zwislocki (9), facilita rispetto al metodo ascendente il rilievo del passaggio dalla sensazione di «modulazione» e quella di «non modulazione».

L'esame è stato eseguito dapprima per Au Dx quindi per Au Sx esaminando nell'ordine le frequenze 1000 - 2000 - 3000 - 4000 - 500 Hz; per ogni soggetto veniva eseguita una seconda prova di controllo nel maggio '84.

Accanto alle peculiarità tecniche prima citate, nell'esecuzione di ogni esame sono stati adottati alcuni particolari accorgimenti necessari per rendere ancora più attendibili i valori della $\Delta 1/1$. Tali artifizi sono così riassumibili: - l'esame è stato effettuato in cabina silente senza consentire al soggetto di poter vedere l'esaminatore e i suoi movimenti, per evitare di influenzare in alcun modo le sue risposte; - ad ogni frequenza esaminata seguiva un intervallo di sosta più o meno lungo; in molti casi l'esame veniva praticato in «tempi successivi» con intervallo anche di un giorno al fine di avere sempre la massima disponibilità e attenzione da parte del soggetto (la durata media di un esame completo è stata di 45 minuti circa); - la durata del tono continuo e quello modulato è stata sempre irregolare, così come pure irregolari e frequenti sono state le interruzioni del tono (TONE - OFF) tra una modulazione e l'altra per evitare che la «ritmicità» della prova e fenomeni di «adattamento» del soggetto potessero condizionare le risposte; - il valore di modulazione più piccolo al quale corrispondeva ancora una perfetta coincidenza tra stimolo e risposte del soggetto è stato assunto come soglia di discriminazione relativa di intensità.

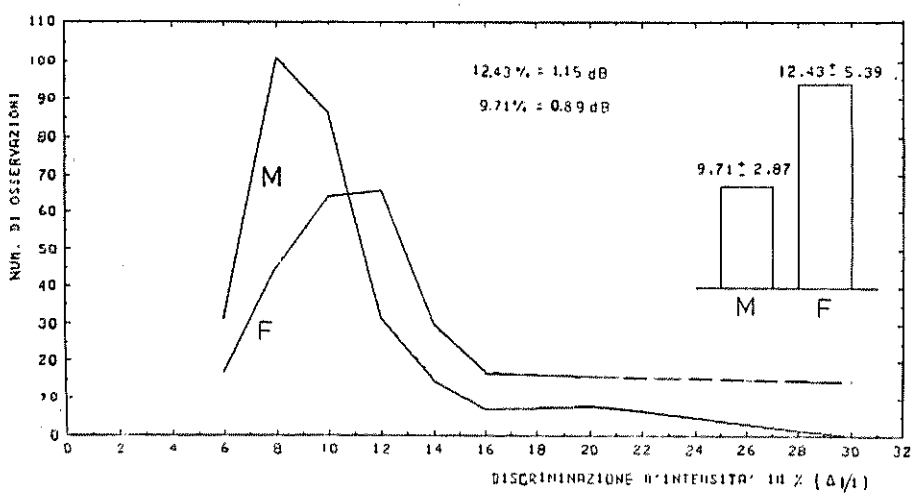
L'elaborazione statistica dei valori ottenuti è stata effettuata con il Personal Computer APPLE II E, la costruzione dei diagrammi e istogrammi è stata eseguita con il calcolatore HP 21 MX.

RISULTATI

Il valore medio della $\Delta 1/1$ di tutte le osservazioni eseguite è 12, 43% ±5,39% (dB 1,15±0,55) per il gruppo di sesso femminile (Tab. 1) con estremi di variazione (Tab. II) compresi tra 30% (db 3,1) e 6% (dB 0,54); per il gruppo di sesso maschile (Tab. 1) invece il valore medio della $\Delta 1/1$ è 9,71% ±2,87% (dB 0,89±0,27) con estremi di variazioni (Tab. II) compresi tra 20% (dB 1,94) e 6% (dB 0,54). Il valore

medio della Δ1/1 più piccolo è stato rilevato per i 2000 Hz (sia per le femmine che per i maschi); il valore più grande invece, rispettivamente, per 500 Hz e 1000 Hz (sia per le femmine che per i maschi) Tab. III; Tab. IV).

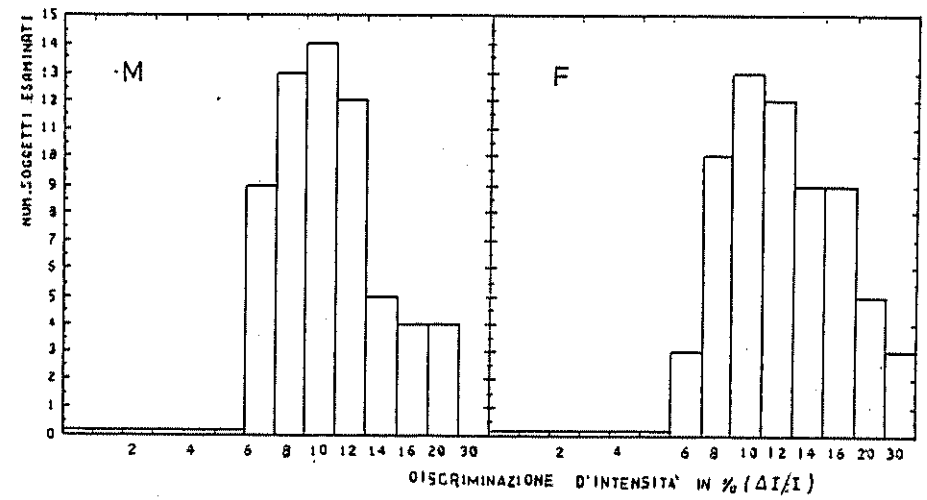
TAB. I - VALORI MEDI GLOBALI DELLA ΔI/I PER IL SESSO FEMMINILE (F) E PER QUELLO MASCHILE (M), INDIPENDENTEMENTE DALLA FREQUENZA, DALL'ORECCHIO ESAMINATO, DAL PRIMO TEST DI LUESCHER E DA QUELLO DI CONTROLLO.

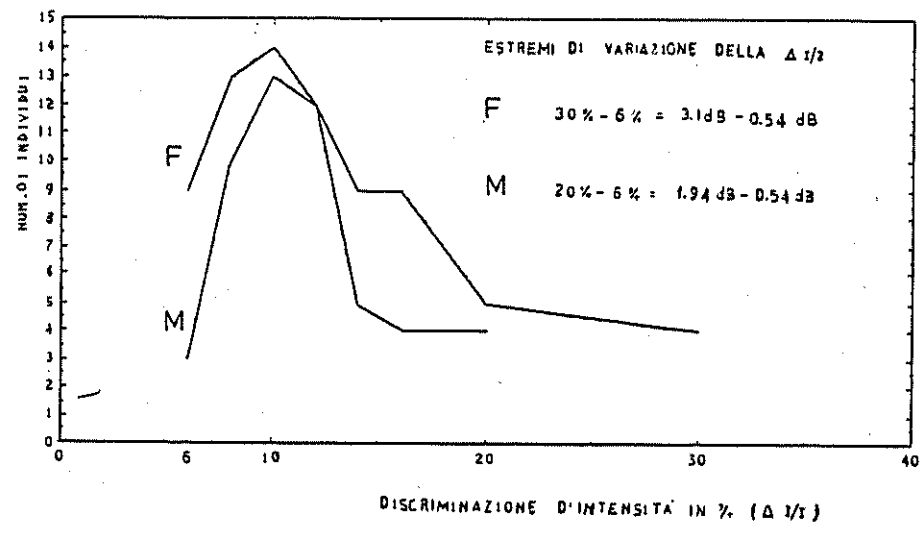


I valori di ciascun osservazione sono stati statisticamente elaborati in modo tale da poter confrontare le eventuali differenze della Δ1/1 in rapporto a ciascun orecchio, alla frequenza esaminata, al primo esame e a quello di controllo. Le differenze sono state valutate non significative (NS) quando P«0.05, significative (S) quando P»0.05, molto significative (S+) quando P»0,01.

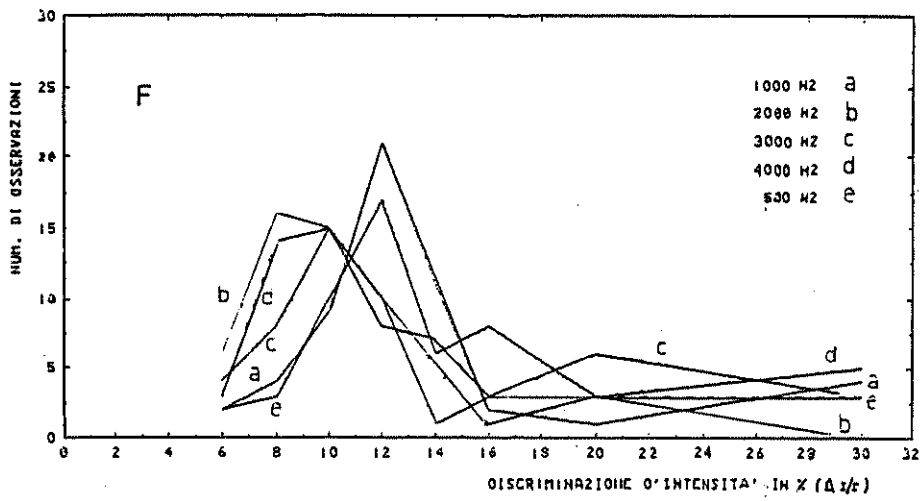
I risultati possono essere riassunti come segue: - CONFRONTO AuDx - AuSx (Tav. V; Tav. VI). Confronto tra i valori medi della Δ1/1 ottenuti per AuDx con i corrispondenti per AuSx, sia per il gruppo di sesso femminile che per quello maschile: differenza NS 19/20=95%, differenze S (23-24) 1/20=5% - CONFRONTO PRIMO ESAME DI LEUSCHER - ESAME DI CONTROLLO (Tav. V; Tav. VI).

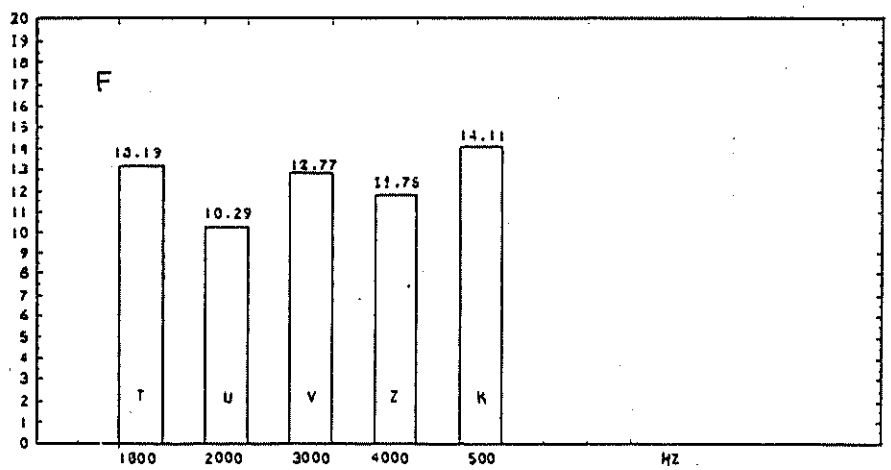
TAB. II - ESTREMI DI VARIAZIONE DEI VALORI DELLA ΔI/I SIA PER I SOGGETTI DI SESSO FEMMINILE CHE PER QUELLI DI SESSO MASCHILE. APPARE EVIDENTE COME PER NESSUN SOGGETTO SIANO STATI RISCONTRATI VALORI DELLA ΔI/I INFERIORI A 6% (IN ORDINATA È RAPPRESENTATO IL NUMERO DI SOGGETTI ESAMINATI, IN ASCISSA I VALORI DELLA ΔI/I OTTENUTI ALMENO IN UNA OSSERVAZIONE, PER OGNI SOGGETTO



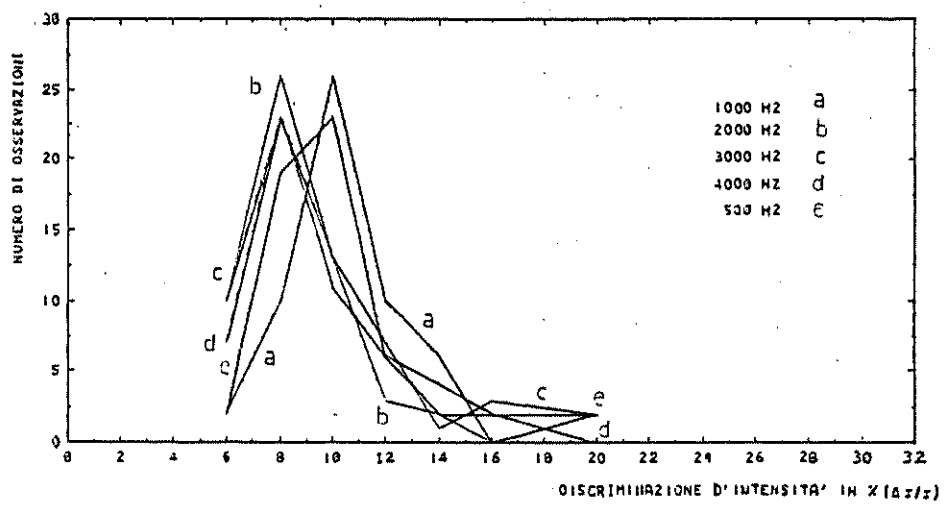


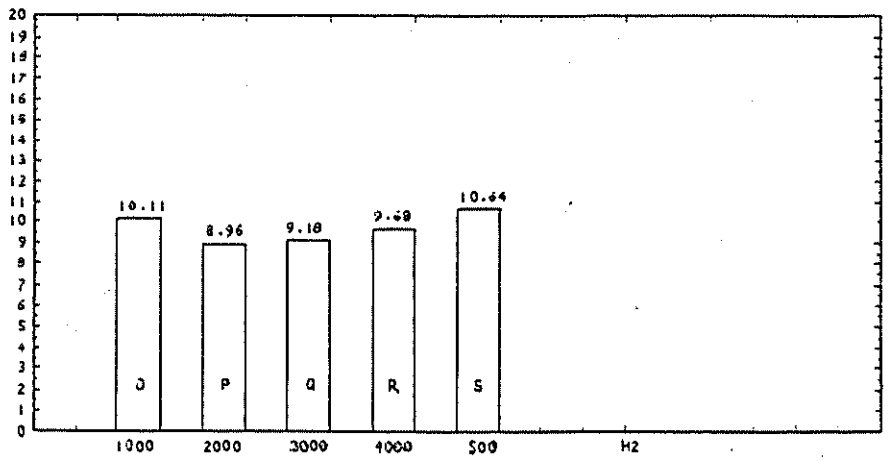
TAB. III - SOGGETTI DI SESSO FEMMINILE. VALORI MEDI DELLA ΔI/I PER CIASCUNA FREQUENZA ESAMINATA (INDIPENDENTEMENTE DALL'ORECCHIO CONSIDERATO, DAL PRIMO TEST DI LUESCHER E DA QUELLO DI CONTROLLO). IL VALORE PIÙ PICCOLO È PER I 2000 Hz, QUELLO PIÙ GRANDE, RISPETTIVAMENTE, PER 500Hz e i 1000 Hz.





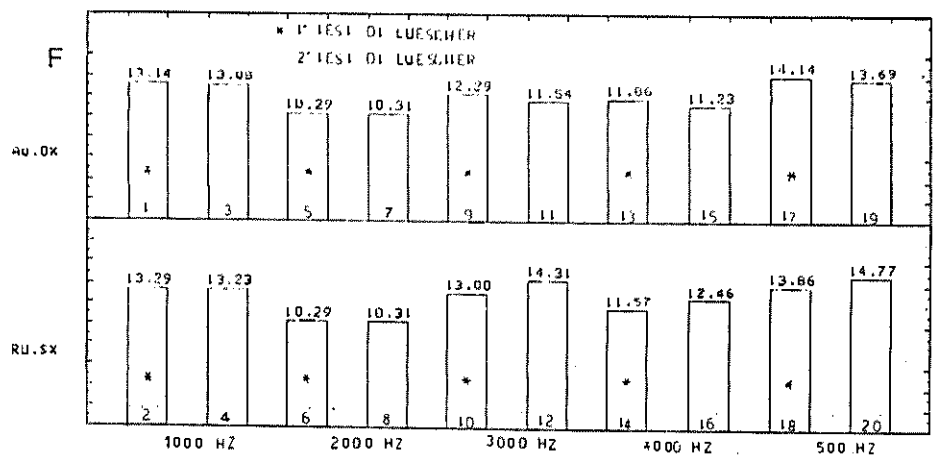
TAB. IV - SOGGETTI DI SESSO MASCHILE. VALORI MEDI DELLA ΔI/I PER CIASCUNA FREQUENZA ESAMINATA (INDIPENDENTEMENTE DALL'ORECCHIO CONSIDERATO, DAL PRIMO TEST DI LUESCHER E DA QUELLO DI CONTROLLO). IL VALORE PIÙ PICCOLO È PER I 2000 Hz, QUELLO PIÙ GRANDE, RISPETTIVAMENTE, PER I 500Hz e i 1000 Hz.



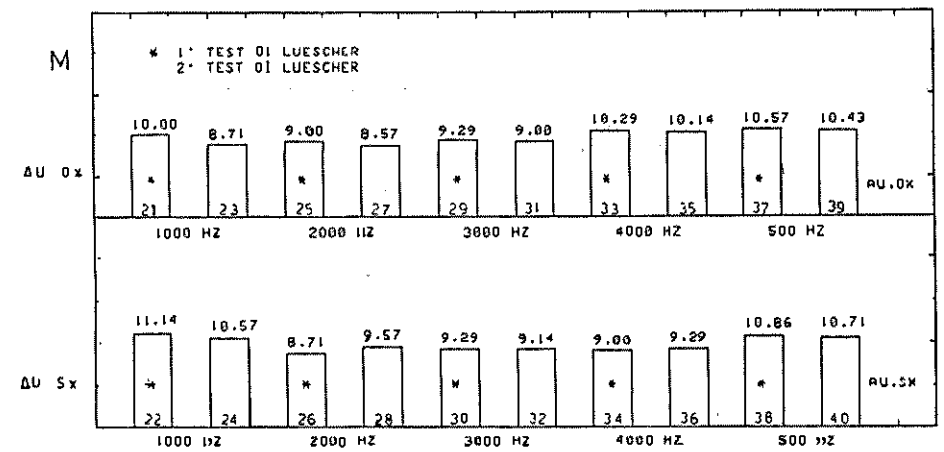


Confronto tra i valori medi della Δ1/1 ottenuti con il primo test di Luescher e i corrispondenti del test di Luescher di controllo: differenze NS 19/20 = 95%, differenze S (21-23) 1/20 = 5% - CONFRONTO FREQUENZE ETEROLOGHE. Le differenze tra i valori medi della Δ1/1, sia per il gruppo femminile (Tav. III) che per quello maschile (Tav. IV) ottenuti per le frequenze 2000, 500, 1000 Hz, sono tutte significative (P-O) o molto significative (U-T;U-K;P-S). - CONFRONTO FREQUENZE OMOLOGHE. Le differenze tra i valori medi della Δ1/1 tra le frequenze omologhe (Tav. III; Tav. IV) dei due gruppi di soggetti esaminati, sono tutte significative (U-P) o molto significative (T-O; V-Q; Z-R; K-S). CONFRONTO GRUPPO FEMMINILE-MASCHILE IN ASSOLUTO (Tab. 1). La differenza dei valori medi dalla Δ1/1 per sesso, senza tener conto delle frequenze, dell'orecchio esaminato, del primo test di Luescher e di quello di controllo, risulta essere molto significativa.

TAB. V - SOGGETTI DI SESSO FEMMINILE. VALORI MEDI DELLA Δ1/1 PER CIASCUNA FREQUENZA ESAMINATA E PER CIASCUN ORECCHIO OTTENUTI CON IL PRIMO TEST DI LUESCHER E CON QUELLO DI CONTROLLO.



TAB. VI - SOGGETTI DI SESSO MASCHILE. VALORI MEDI DELLA Δ 1/1 PER CIASCUNA FREQUENZA ESAMINATA E PER CIASCUN ORECCHIO OTTENUTI CON IL PRIMO TEST DI LUESCHER E CON QUELLO DI CONTROLLO.



CONCLUSIONI E COMMENTO

Dai risultati esposti nel precedente paragrafo è possibile derivare alcune conclusioni. Prima di esporle però, è doveroso fare una premessa. La nostra ricerca ha solo un valore orientatitivo perchè il gruppo dei soggetti esaminati (28 in tutto) non è sufficientemente numeroso per giustificare considerazioni conclusive di significato statistico inequivocabile. D'altra parte va anche precisato che non è da sottovalutare l'interesse dei risultati ottenuti, che potrebbero, se non altro, costituire il punto di partenza per ulteriori ricerche.

Esaminiamo ora, una per una, conclusioni e relative considerazioni dei risultati ottenuti.

- *Il valore medio della Δ1/1 è diverso a seconda del sesso considerato* (12,43% per le femmine e 9,71% per i maschi); *per alcun soggetto e in alcuna osservazione, sono stati rilevati valori della Δ1/1 sicuramente inferiori a 6%* (0,54 dB).

I valori medi della Δ1/1 da noi ottenuti, rientrano in linea di massima nei limiti entro i quali variano i valori considerati normali che secondo Luescher e Zewislochi (9) a intensità di 40 dB sopra soglia, sono compresi tra 10% e 16% (0,9-1,4 dB).

È confermata anche la variabilità della Δ 1/1 nei soggetti nomoaudenti (6% - 30% per il gruppo di sesso femminile; 6% - 20% per quello maschile) come riferimento da numerosi Autori (3-7-8-4-12-10).

Inatteso appare invece il valore del limite inferiore di tale variabilità: infatti alcuni soggetti di entrambi i sessi, esattamente 9 maschi e 3 femmine (Tab. II) hanno sicuramente discriminato valori di 6% (0,45 dB) almeno in una osservazione. Tale dato potrebbe essere motivo di curiosità e di riflessione se si considera che, come è noto da tempo, le ipoacusie neurosensoriali da danno del recettore presentano tipicamente un abbassamento $\leq$ I dB dei valori della soglia differenziale per variazioni di intensità, di solito in funzione almeno parziale dell'entità del danno (11). (Per contro bisogna anche considerare che la variabilità dei valori della $\Delta I/I$ secondo alcuni autori (6-7-8) sarebbe tale da giustificare seri dubbi sul valore diagnostico differenziale della $\Delta I/I$ nei casi patologici, in relazione alla possibilità di dimostrare la eventuale presenza di recruitment e quindi di ipoacusia cocleare). Come spiegare allora il riscontro di un valore della $\Delta I/I$ di 0,54 dB in soggetti normoacusici quando un valore inferiore a I dB è generalmente accettato come indice di patologia cocleare?

Si potrebbe obiettare, in considerazione del principio secondo il quale il confronto tra valori deve essere fatto solo per procedimenti uguali, che tale disaccordo di dati potrebbe essere semplicemente dovuto alla diversità di apparecchiature e di modalità di esecuzione da noi adottate rispetto a quelle comunemente in uso. Infatti molti audiometri in commercio, dati idonei ad eseguire il test di Luescher, in realtà non lo sono perchè non hanno il commutatore che consente di passare dal suono continuo a quello modulato senza soluzioni di continuo ed inoltre non avendo la possibilità di registrare l'esame, le risposte del soggetto risultano meno obiettive e soprattutto, quantitativamente, meno precise. È essenzialmente per questi motivi che riteniamo più esatti i nostri risultati; un conforto e una conferma a quanto affermato ci sembra venire esaminando i risultati ottenuti in alcuni soggetti con ipoacusia cocleare da noi studiati (21) con il test di Luescher secondo le stesse modalità tecniche e di esecuzione: tutti i valori della $\Delta I/I$ sono stati $<$ 0,54 dB (e non $<$1 dB).

- *Le capacità di discriminazione per l'intensità, in entrambi i sessi è migliore per 2000 Hz, peggiore, rispettivamente, per 500 Hz e 1000 Hz* (le differenze sono tutte significative o molto significative). Tale dato è in accordo con numerose ricerche (14-15-9-5-16-18-2-19) che hanno dimostrato come la $\Delta I/I$ sia funzione della frequenza, nel senso che essa presenta valori più piccoli alle frequenze intorno ai 2000 Hz, mentre ha valori più grandi alle basse frequenze (inferiori a 1000 Hz) e alle alte frequenze (superiori ai 4000 Hz).

- *Non esiste differenza significativa nella capacità discriminativa per l'intensità tra Au Dx e Au Sx dello stesso soggetto.* Pare abbastanza ovvio che, nello stesso individuo e in condizioni normali, non sussistano differenze importanti per ciò che riguarda la funzione e le capacità di analisi (discriminazione di intensità nel caso specifico) dell'apparato uditivo di un lato rispetto a quello del lato opposto. Secodo Swisher (17) comunque, le soglie differenziali di intensità per Au Sx sarebbero più basse rispetto a quelle per Au Dx, sia senza che con mascheramento.

- *Non esiste differenza significativa nella capacità discriminativa per l'intensità tra primo esame e quello di controllo.* Ogni valore della $\Delta I/I$ da noi rilevato, anche se considerato sufficientemente attendibile, è stato ripetutamente controllato e verificato sia durante il primo esame che quello di controllo. Però due soli esami per soggetto non sono sufficienti per poter affermare, con provata certezza, che la capacità discriminativa di ogni individuo non subisca modificazioni nel tempo, a meno che ovviamente non intervengano fattori estrinseci all'individuo o fisiopatologici che alterino la capacità di analisi dell'apparato uditivo stesso. D'altronte, che la capacità discriminativa (così come le altre funzioni di analisi dell'orecchio) si mantenga relativamente immutata nel tempo è confermato anche dalle osservazioni di altri autori (12-13).

Pur essendo tale l'impressione che abbiamo ricevuto eseguendo i nostri esami, vogliamo ribadire l'interesse e la necessità di confermare la costanza dei risultati ottenuti nei singoli soggetti eseguendo numerose prove (almeno 5 o 6 esami) condotte a intervalli più o meno lunghi di tempo, per poter mutare tale «impressione» in dato obiettivo.

- *La capacità discriminativa di intensità sia considerata singolarmente per ciascuna frequenza esaminata, sia indipendentemente da ogni parametro (frequenza, orecchio, esame) è «migliore» nei soggetti di sesso maschile, rispetto a quelli di sesso femminile* (le differenze sono significative o molto significative). I maschi sembrano discriminare «meglio», hanno cioè valori della $\Delta I/I$ più bassi, rispetto alle femmine. Tale dato non sembra essere rilevato in letteratura. Sappiamo che parlare di un «miglioramento» della soglia differenziale di intensità, nel contesto di un danno funzionale, significa parlare di un deterioramento della funzione uditiva (11); anche però nel contesto di soggetti normali, una migliore capacità discriminativa rappresenterebbe, secodo studi precedentemente eseguiti, una condizione non del tutto favorevole. Infatti ci si è domandato se nei soggetti ad audiogramma tonale liminare normale, valori particolarmente bassi della $\Delta I/I$, non costituissero in qualche modo un indice di particolari condizioni funzionali

del recettore. Alcuni Autori (12) hanno studiato il rapporto che intercorre tra valori della $\Delta I/I$ di soggetti normali e sensibilità individuale al sovraccarico funzionale ed hanno dimostrato come, effettivamente, ci sia una stretta e interessante correlazione tra i due fenomeni, nel senso che soggetti con valori di $\Delta I/I$ bassi presentano, in modo direttamente proporzionale, una sensibilità particolare all'azione affaticante di uno stimolo di frequenza pura applicato con sufficiente intensità e per adeguato intervallo di tempo. Si è anche cercato di dare una spiegazione fisiopatologica a tale fenomeno, ma a tutt'ora è possibile solo formulare delle ipotesi (condizioni metaboliche particolari del recettore (12); meiopragia del recettore stesso (12); riduzione degli elementi neurosensoriali attivi o comunque della dotazione nervosa del recettore (I). Secondo quanto esposto e per ciò che più direttamente ci riguarda, avendo rilevato valori medi della $\Delta I/I$ sicuramente più bassi nei soggetti di sesso maschile, dovremmo concludere che in generale i maschi abbiano rispetto alle femmine una maggiore sensibilità alle prove di sovraccarico funzionale, cioè all'azione di stimoli traumatizzanti realizzati sperimentalmente, e quindi, indirettamente, anche all'azione del trauma acustico (non dimenticando però l'importanza del concorso di altri fattori (10-20) nel determinismo di questo ultimo). Per quale motivo dovrebbe esservi poi una tale differenza nei due sessi, non è chiaro.

Al di là dei risultati del nostro studio, più o meno interessanti, e delle considerazioni fatte a proposito, vorremmo infine considerare qualche aspetto di ordine generale della prova di Luescher e Zwislocki che secondo noi merita di essere sottolineato al fine anche di sfatare alcuni pregiudizi sull'esame stesso. Innanzitutto va evidenziato, a nostro avviso, l'aspetto quantitativo dell'esame che ci permette di definire con precisione la capacità di discriminazione di intensità del soggetto, al contrario di altre prove. Senza addentrarci nel problema se recruitment e abbassamento della soglia differenziale costituiscano espressione dello stesso fenomeno (e quindi verosimilmente dello stesso tipo di danno) e se la determinazione della soglia differenziale per l'intensità costituisca, pertanto, prova utile ai fini della dimostrazione della presenza del recruitment, si vuole ribadire l'opportunità di rivalutare il test di Luescher e Zwislocki, a torto praticamente abbandonato da molti, come procedimento diretto per la determinazione della soglia differenziale d'intensità, anche rispetto ad altre metodiche. Per esempio l'audiometria di Bèkèsy, attraverso l'inquadramento della soglia uditiva, offre indubbiamente utili informazioni sul comportamento della soglia differenziale, ma presenta un costo delle apparecchiature relativamente elevato; d'altra parte il SISItest di Jerger non fa altro

che riproporre una prova il cui fine è quello di stabilire, tra l'altro in termini quantitativamente solo approssimativi, il comportamento della soglia differenziale di intensità servendosi di mezzi tecnici che non differiscono sostanzialmente da quelli adottati per la prova di Luescher e Zwislocki.

Tutto sommato il test di Luescher e Zwislocki è sicuramente tra le prove più semplici e pratiche, può essere proposto a qualsiasi soggetto senza grandi difficoltà e può essere inserito proficuamente nella routine della semeiologia clinica. Tutto ciò, ovviamente, a patto che vengano rispettate le condizioni tecniche e le modalità di esecuzione che caratterizzano questo nostro studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Bèkèsy G.V.: *Funneling in the nervous system and its role in loudness and sensation intensity on the skin.* J.A.S.A. 30: 399, 1958.
2. Calearo C., Cervellera G., Pirodda E.: *I test di audiometria tonale - Revisione critica.* Relaz. XVI Congr., 47-52. Edizione L. Pozzi S.p.A. Roma. Siena 10-13 ottobre 1979.
3. Denes P., Naunon R.F.: *The clinical detection of auditory recruitment.* J. Laring. 64, 375-398, 1950.
4. Jerger J.F.: *A difference limen recruitment test and its diagnostic significance.* Laryngoscope, 62 1316-1332, 1952.
5. Jesteadt W.; Wier C.C.; Green D.M.: *Intensity discrimination as a function of frequency and sensation level.* J.A.S.A., 61, 169-177, 1977.
6. Kiez H.: *Erweiterte audiometrie.* Archiv. fur ohren, nasen, u. kehlkopfheilk, 159; 371, 1951.
7. Liden G.; Nilsson G.: *Differenti al audiometry.* Acta oto-laryng. 38, 521-527, 1950.
8. Lund-Iversen L.: *An investigation on the difference limen determined by the method of Luescher-Zwislocki in normal hearing and in various forms of deaffness.* Acta oto-laryng., 42,219-224, 1952.
9. Luescher E., Zwislocki J.: *A simple method for indirect monoaural determination of the recruitment phenomenon (difference limen in intensity in different types of deaffness).* Acta oto-laryng. Suppl., 78, 156-168, 1948.
10. Pirodda E.: *Il problema della sensibilità individuale al trauma acustico.* Societè Internationale d'Audiologie IV Congrès, Audin-Lyon, Padova 2-4.10.1958.

11. Pirodda E., Cenacchi V.: *Comportamento della soglia differenziale d'intensità e di frequenza nelle ipoacusie tecnopatiche. Recenti acquisizioni sulla ipoacusia da rumore*-Symposium Internazionale-Verona, 14-15 novembre 1980. A cura di V. Ricci e V. Colle ti, Piccin, 1983.
12. Pirodda E., Segatta S.; *Sul significato delle variazioni individuali nella capacità discriminativa per le variazioni di intensità dello stimolo nei soggetti con udito normale.* L'oto-rinolaringologia Italiana, 25: 221-230, 1956.
13. Pollack I.: *«Long-time» differential intensity sensivity.* J.A.S.A. 72 (2), 380-381, 1955.
14. Riesz R.R.: *Differential intensity sensivity of the ear for pure tones.* Phys. Rev., 31, 867-875, 1928.
15. Riesz R.R.: *Relation between loudness and minimum perceptible increment of intensity.* J.A.S.A., 4: 6, 1932.
16. Stevens S.S., Davis H.: *Hearing its psychology and phisiology, 136-152.* J. Wiley & Sons, New York, 1948.
17. Swisher L.P.; Dubley J.G., Doehring D.G.: *Influence of controlateral noise on auditory intensity discrimination.* J.A.S.A. 45(6), 1532-1536, 1969.
18. Wever E.G.: *Theory of haering.* 311-317. J. Wiley & Sons, New York, 1949.
19. Wever E.G., Lawrence M.: *Phisiological Acoustics, 404-409,* Princeton New Jersey, 1954.
20. Zwislocki J., Pirodda E.: *On the adaptation, fatigue and acoustic trauma of the ear.* Esperientia 8, 279-284, 1952.
21. Romano G.: *Test Luescher-Zwislocki: Confronto con altre prove di recruitment in soggetti con ipoacusia neurosensoriale monolaterale. Società Lucana di Medicina e Chirurgia. Atti 1986.*

G. ROMANO
(con la collaborazione di Rosaria D'Amelio)
Clinica Otorinolaringologica dell'Università di Bologna.
Direttore: Prof. Ettore PIRODDA

TEST DI LUESCHER E ZWISLOKI: CONFRONTO CON ALTRE PROVE DI RECRUITMENT IN SOGGETTI CON IPOACUSIA NEUROSENSORIALE MONOLATERALE.

SINTESI

Abbiamo studiato la capacità di discriminazione relativa di intensità ($\Delta I/I$) in sette pazienti con ipoacusia neurosensoriale cocleare monolaterale mediante esecuzione e registrazione del test di Luescher, oltre che con il test di bilanciamento di Fowler (ABLB test) e l'audiometria automatica a frequenze fisse.

Per il test di Leuscher si è usato un audiometro particolare dotato di un commutatore che consente il passaggio dal tono continuo al modulato e viceversa senza soluzioni di continuità. All'audiometro è stato collegato un apparecchio dotato di due canali di registrazione: uno per lo stimolo sonoro e l'altro per le risposte del paziente.

Il test di Luescher è risultato indicativo di recruitment in tutti i pazienti: infatti il valore medio della $\Delta I/I$ è 5,4% (0,54 dB) e tutti i valori sono inferiori o uguali a 6% (0,54 dB). Il corrispondente valore medio rilevato per frequenze omologhe rilevato nell'orecchio controlaterale (normoacusico) è 10% (0,92 dB).

Questi dati sono senza dubbio interessanti perchè confermano la validità della metodica utilizzata dagli stessi Autori in una contemporanea ricerca (I) in soggetti normoacusici bilaterali.

PAZIENTI E METODI

Questa nostra casistica è composta da sette pazienti ricoverati presso la Clinica O.R.L. dell'Università di Bologna dal gennario al maggio 1984 perchè affetti da ipoacusia neurosensoriale di origine cocleare ad eziologia varia.

Quattro sono di sesso maschile e tre di sesso femminile, con età media di 39,2 (range: 20-56). L'ipoacusia è di tipo pantonale per tutti i casi (Tav. G 1-4) ad eccezione del caso N. 5 (Tav. G3) che presenta un deficit solo sulla frequenza 3000 e 4000 Hz.

Per ciascuno di essi, oltre ad indagini chimiche di laboratorio e strumentali, è stato eseguito il test di Luescher - Zwislocki sia per l'orecchio normoacusico che per quello ipoacusico sulle frequenze centrali (1000 - 2000 - 3000 - 4000 - 500 Hz). Inoltre solo per alcune frequenze è stato praticato il test di Fowler e l'audiometria automatica a frequenza fissa per studiare meglio le frequenze a cui sono state eseguite le altre prove. Il test di Luescher è stato eseguito secondo particolari modalità dettagliatamente descritte dagli stessi Autori in un altro lavoro (I). In pratica si è usato un audiometro Jacquet mod. LZ/52 dotato di un commutatore che consente il passaggio dal tono continuo al modulato e viceversa senza soluzioni di continuità e le risposte dei pazienti sono state registrate grazie ad un idoneo apparecchio appositamente costruito nel nostro laboratorio audiologico. Il test di Fowler è stato eseguito con l'audiometro della casa Amplifon modello E 300, mentre l'audiometria automatica con l'audiometro della casa GRASON - STADLER.

Tutti i test sono stati eseguiti direttamente dagli stessi Autori o sotto la loro supervisione.

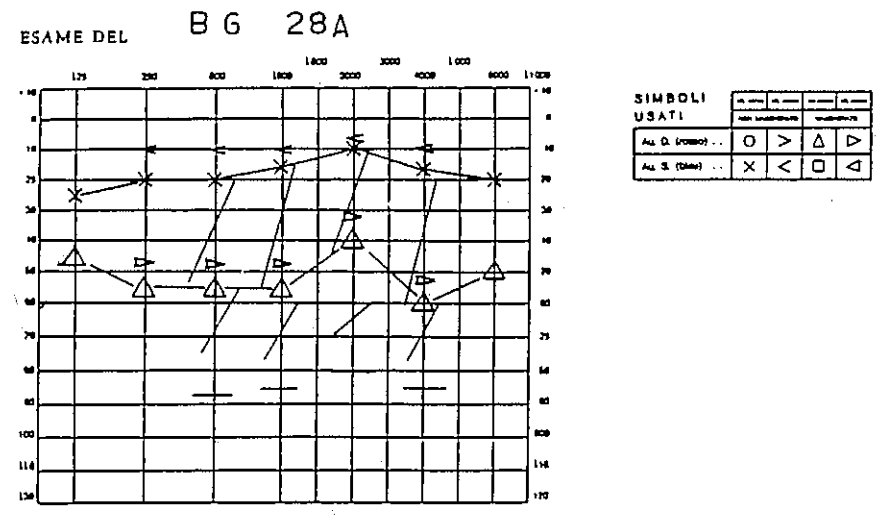
RISULTATI E COMMENTO

I risultati ottenuti sono riportati nella tabella n. 1, mentre i relativi esami audiometrici sono visibili nella tavola G 1-4.

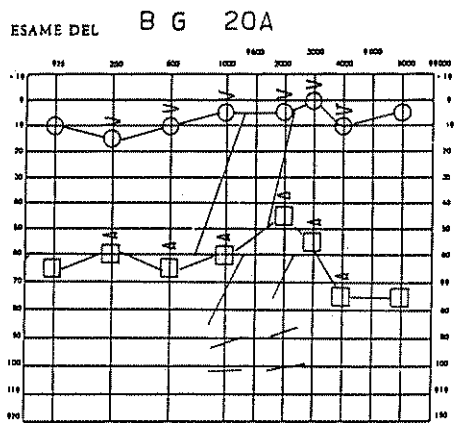
TAB. 1 - GRUPPO PAZIENTI CON IPOACUSIA NEUROSENSORIALE MONOLATERALE: DATI GENERALI E RISULTATI RELATIVI AL TEST DI LUESCHER, ALLA PROVA DI FOWLER E DI AUDIOMETRIA AUTOMATICA A FREQUENZA FISSA. I RISULTATI RIGUARDANTI LA SOGLIA DELLA CAPACITÀ DI DISCRIMINAZIONE DI INTENSITÀ, RIPORTATI IN SECONDA COLONNA, SONO DA CONSIDERARSI DUBBI.

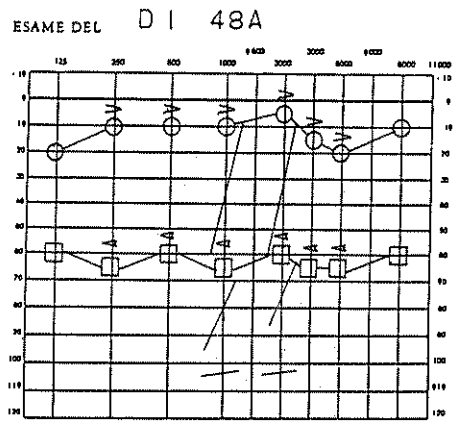
					Luescher - Zwislocki (dB)					Fowler					A.Automatica F.F.				
Frequenze in Hz/1.000					1	2	3	4	0,5	1	1	5	4	0,5	1	2	3	4	0,1
PT	NOME	ETA'	S	Au.OZ Au.SZ															
1	N C	18	M		4 4	4 14 12	4 12	4 10	4 10 4	•	•		•	•	P	P	M	P	
2	B O	20	F		4 4 4 4	4 4	4 4	4 4	10 6	•	•				P	P	P		P
3	O L	48	F		4 4 6	4 4	4 4	4 4	12 4	•	•				P	P	P	P	
4	P P	42	M		10 4	10 4		4 4	14 4	•	•				P	P			
5	A G	14	M		6 4	4 4	10 4	4 4 2	10 12			•	•				P	P	
	Ipoacusia solo per 3000 Hz o 4000 Hz!																		
6	G M	51	M		4 10 14	4 14	4 6 16	4 10	10 30	•	•	•			P	P		M	M
2	T L	30	F		10 4 6 4	10 4	10 4	4 4	18 8	•	•				P	P	P	P	

TAV. G1 e seg. - ESAMI AUDIOMETRICI E RELATIVI TEST DI FOWLER DEI SINGOLI PAZIENTI ESAMINATI

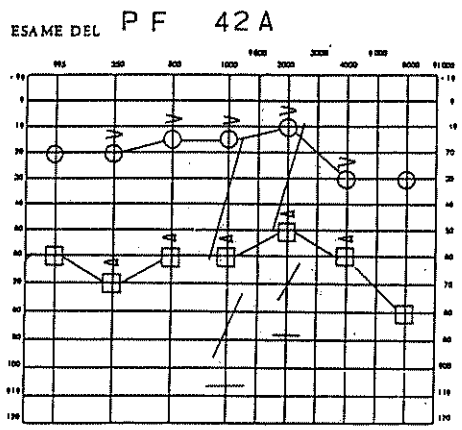


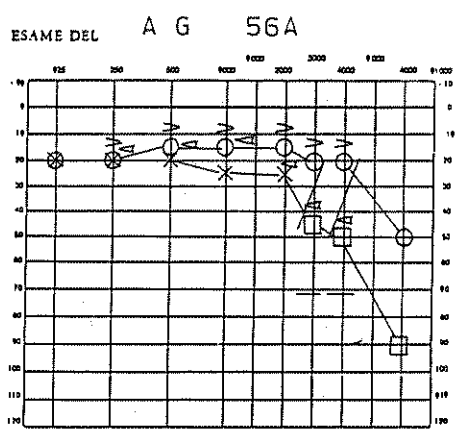
TAV. G2



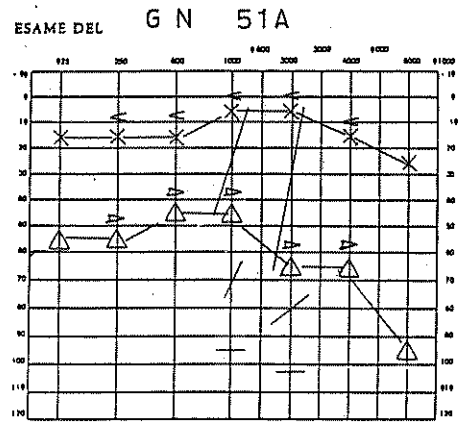


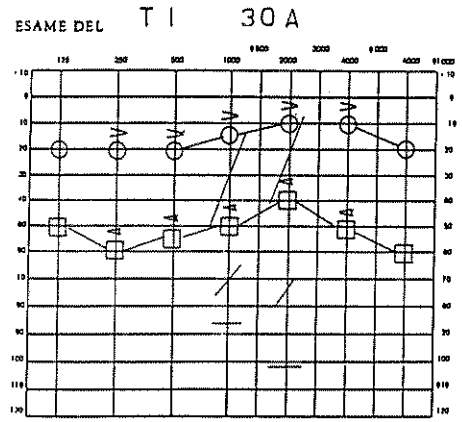
TAV. G3





TAV. G4





A proposito della Tab. 3, per meglio comprendere la simbologia, si tenga presente che:

1) per il test di Luescher-Zwislocki i valori in percentuale (%) riportati in seconda colonna sono da considerarsi dubbi.
2) per il test di Fowler il simbolo «+» indica la presenza di recruitment, sia esso completo che incompleto.
3) per l'audiometria automatica a frequenza fissa il simbolo «P» indica una riduzione di ampiezza (2-5 db) e un aumento di frequenza del tracciato passando dal suono intermittente a quello continuo (presenza di recruitment), mentre il simbolo «N» sta ad indicare che non è avvenuta alcuna modificazione (assenza di recruitment).

Per quanto riguarda l'orecchio ipoacusico, il test di Luscher-Zwislocki è risultato senz'altro indicativo di recruitment in tutti i soggetti con un valore medio di discriminazione di intensità relativa ($\Delta I/I$) uguale a 5,4% (0,48 dB) (tutti i valori sono stati inferiori o uguali a 6%); il corrispondente al valore rilevato per la stessa frequenza nell'orecchio controlaterale (normoacusico) è risultato uguale al 10% (0,92 dB). In un caso (Tab. 3 Pt n. 7), il test di Luescher-Zwislocki ha dato un $\Delta I/I$ = 8% per i 500 Hz.

Il test di Fowler ha dato risultati indicativi di recruitment per tutte le frequenze eseguite.

L'audiometria automatica a frequenza fissa ha dato invece 21 risultati indicativi di recruitment e 3 casi non indicativi (su un totale di 24 osservazioni).

Si rileva inoltre che, per le frequenze 1000 e 2000 Hz per il quale si sono potuti eseguire i tre tests in tutti i pazienti, la concordanza tra di essi è del 100%.

Anche per il caso N. 5 (Tab. 3) che presenta ipoacusia in Au Sx solo sulla frequenza 3000 Hz e 4000 Hz, c'è assoluta concordanza fra i 3 tests.

Tali dati comunque sono in sostanziale accordo con quelli ottenuti dalla maggior parte degli Autori che hanno studiato comparativamente i vari tests di recruitment. A titolo puramente esemplificativo possiamo citare Ribari e coll., Greiner e coll., Mallea Canirares, Profazio e Ferri, Lopez Aguado e coll. (2-3-4-5-6).

È interessante inoltre soffermarsi sul caso n. 6 (Tab. n. 3) per fare un confronto tra i valori della $\Delta 1/1$ dell'orecchio ipoacusico e quelli del controlaterale: alcuni di essi, come $\Delta 1/1$ = 8-6% per i 3000 Hz e soprattutto $\Delta 1/1$ = 10% per 500 Hz, presi a sè potrebbero non essere significativi per recruitment, mentre se rapportati ai corrispondenti valori della discriminazione di intensità dell'orecchio normoacusico ($\Delta 1/1$ = 16% per i 3000 Hz e $\Delta 1/1$ = 30% per i 500 Hz), risultano sicuramente interessanti!

BIBLIOGRAFIA

1. Romano G.: *Test di Luescher e Zwislocki: Registrazione della prova e valutazione dei parametri in soggetti normoacusici.* Società Lucana di Medicina e Chirurgia Atti 1986.
2. Ribari O., Varga G.: *A comparison of different audiological methods of investigation in patients with Ménière's disease.* International Audiology 2: 217 1963.
3. Greiner G.F., Conraux C., Dillenschneider E., Picart P: *L'audiometrie automatique de Von Békèsy.* Etude statique de 1000 cas otoneurologiques selon la méthode de Jerger. International Audiology 7: 102 1968.
4. Mallea Caninares I: *La audiometria automatica en el diagnostico de la enfermedad de Mèniére* . Acta ORL Iber Amer 2312: 194, 1972.

5. Profazio AE, Ferri G.R.: *Il recruitment nella malattia di Ménière.* L'oto-rino-laring. Ital. 38: 3, 1969.
6. Lopez Aguado, Cobo J. Ciges M.: *Recruitment adaptation y fatigua uditiva.* Acta Otor Espan 23: 53, 1972.

L. SANTANDREA, R. L. CANTORE, G. ROMANO,
Unità Sanitaria Locale n. 2. - Presidio Ospedaliero di Potenza.
Divisione Otorinolaringologica. Primario Dott. R. DE CUNTO

UDIRE, SENTIRE, COMUNICARE: QUAL'È IL PROBLEMA?

RIASSUNTO

Il bisogno uditivo del paziente è estremamente vario, anche in presenza di deficit quantitativamente e qualitativamente simili. Prevale in ogni ipoacusia l'aspetto soggettivo che scaturisce da esigenze prevalentemente comunicazionali, sensitive o recettive proprie di ogni paziente.

Gli Autori, servendosi di un test psicometrico, hanno cercato, in 76 pazienti, di correlare il bisogno uditivo ai dati forniti dall'audiometro.

L'esperienza conferma la relatività dei dati audiometrici e dimostra l'importanza dell'approccio personalizzato, indispensabile perchè l'audiologo possa apprezzare se esista non il difetto uditivo ma la malattia uditiva del paziente e possa, di conseguenza, stabilire la opportunità di trattamento.

Parole chiave: scala Denver.

INTRODUZIONE

La possibilità di correlare i dati dell'audiometria al bisogno del paziente è, probabilmente, al primo posto fra le aspirazioni dell'audiologo, dell'otorinolaringoiatra, dell'otomicrochirurgo, dell'audioprotesista e di chiunque si occupi della riabilitazione dell'ipoacusico. Le sofisticaete tecniche audiometriche oggi disponibili permettono di definire sempre con maggiore precisione il deficit uditivo quantitativamente e qualitativamente ma, la maggior parte delle volte, non consentono di valutare il bisogno del paziente e, quindi, di stabilire la necessità o l'opportunità del trattamento.

Le meravigliose possibilità attuali di trattamento medico, chirurgico e protesico delle ipocausie, d'altra parte, stimolano l'audiologo ad una valutazione più attenta del paziente, fortemente personalizzata, l'unica idonea, probabilmente, ad identificare il singolo bisogno, il singolo problema.

Ma qual'è il problema? L'enunciato, di vaghe reminiscenze shakespeariane, vuole evidenziare la necessità di un'idonea valutazione, relativamente al valore semantico, dei termini: udire, sentire, comunicare.

UDIRE è ascoltare cioè percepire, con il senso dell'udito, rumori, voci, parole. Udire è percepire anche e soltanto un rumore improvviso, il clacson dell'auto che sta dietro di noi, il chiacchierare delle amiche, il campanello della porta, lo squillo del telefono.

SENTIRE è percepire attraverso i sensi, ricevere impressioni sensoriali ed averne coscienza. In particolare è apprendere attraverso i sensi, tutti i sensi (sentire un brano di musica, sentire un odore, sentire un sapore, sentire uno spessore, sentire anche con la vista: sento che sei bella!).

Ma allora è anche provare una sensazione psichica, avere un'impressione, avere coscienza di un fatto interiore, di una situazione emotiva. È dunque interiorizzazione di una sensazione (sentirsi dire: ti amo!). E l'udito, con il linguaggio parlato e con la musica, secondo Von Helmotz, sta più vicino di tutti gli altri sensi al mondo interiore dello spirito.

COMUNICARE è essere in relazione, in rapporto con qualcuno; essere, in qualche modo, collegati con gli altri. E i normoacusici sono prevalentemente collegati attraverso il linguaggio (comunicazione verbo-acustica).

Quindi se per un impiegato di banca è importante udire, per un compositore è importante sentire, mentre per due anziani è importante comunicare.

E d'altra parte Beethoven (e qui riassumiamo i tre aspetti) si rifugia in campagna, lontano dal mondo; ormai gravemente ipoacusico non ha più la possibilità di comunicare; non ha più la capacità di udire la propria musica; non può sentire più il suo «Chiaro di luna»; riesce soprattutto a sentire, con disperazione, il suo handicap, avverte un bisogno gigantesco, traccia il suo testamento morale in cui chiarisce la sua falsa misantropia.

Beethoven parla di medici ignoranti. Oggi le cose sono, ovviamente, cambiate e le possibilità di trattamento della ipoacusia sono tante. Ma come va valutata allora una ipoacusia e la possibilità di trattamento? Individuando, crediamo, il problema del paziente. Ma quale il problema del paziente? In quale direzione muoversi? Se l'udito è esplorabile con infinite tecniche, la capacità comunicazionale e gli aspetti più squisitamente individuali del nostro paziente, come vanno indagati?

MATERIALI E METODI

Sono stati sottoposti ad accertamenti audiometrici di routine ed al test psicometrico della scala Denver 76 pazienti di ambo i sessi, affetti da sordità di vario tipo ed entità e di età compresa fra i 18 ed i 60 anni.

Si è cercato di individuare, rapportandolo al tipo ed all'entità del difetto, il bisogno del paziente.

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: il primo gruppo (18 casi) comprende soggetti con ipoacusia neurosensoriale e trasmissiva con perdita media alle frequenze di 0,5 - 1 - 2 - KHz superiore ad 80 dB; il secondo gruppo (35 casi) comprende soggetti con ipoacusia neurosensoriale e trasmissiva con una perdita media per le stesse frequenze compresa fra 45 e 70 dB; il terzo gruppo (23 casi) comprende ipoacusie neurosensoriali e trasmissive prevalentemente o esclusivamente monolaterali.

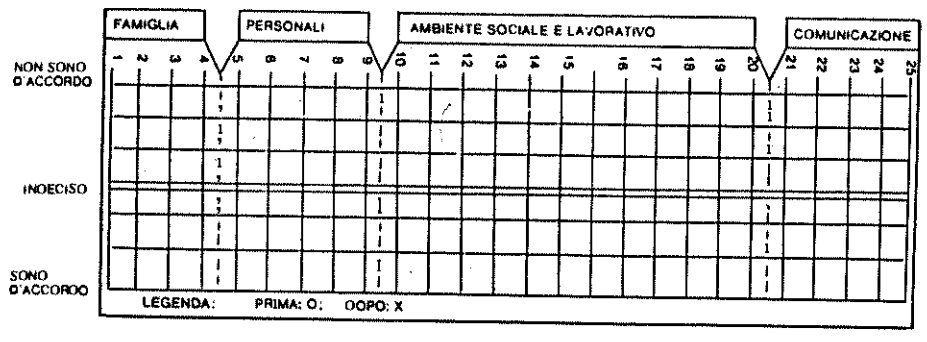
Abbiamo provato a correlare il deficit uditivo al bisogno del paziente usando un test psicometrico e precisamente la scala Denver (Fig. 1). Questa è usata dal 1971 per valutare soggettivamente e per rappresentare allo stesso paziente l'handicap legato alla ipoacusia. Il test si compone di 25 domande a cui il paziente risponde con tre possibilità (d'accordo, indeciso, non d'accordo): ciò seguendo Burdo, Senise e Pezzullo, Autori che dal 1971 hanno proposto il test in lingua italiana. Le risposte vengono riportate su di un grafico che viene interpretato soggettivamente da parte dell'audiologo (Fig. 2).

FIG. 1 - SCALA DENVER: COME SI VEDE AL PAZIENTE VENGONO RIVOLTE 25 DOMANDE INERENTI A DIVERSE SITUAZIONI AMBIENTALI.

Questionario

1) I membri della mia famiglia sono seccati per la mia perdita di udito.
2) I membri della mia famiglia a volte mi lasciano fuori dalle conversazioni o discussioni.
3) A volte la mia famiglia prende decisioni al mio posto perchè io non riesco a seguire la discussione.
4) La mia famiglia è seccata quando io le chiedo di ripetere quanto è stato detto perchè non ho sentito.
5) Io non sono una persona importante perchè ho perduto l'udito.
6) Sono meno interessato a molte cose di quanto non avevo problemi di udito.
7) Le altre persone non si rendono conto di quando mi avvilisca il non poter sentire o capire.
8) La gente a volte mi evita a causa della mia perdita di udito.
9) Non sono una persona calma a causa della mia perdita di udito.
10) Tendo ad avere una visione negativa della vita in generale a causa della mia perdita di udito.
11) Non ho rapporti sociali tanto quanto prima che iniziassi a perdere l'udito.
12) Dato che ho disturbi di udito non mi piace andare in giro con gli amici.
13) Da quando ho disturbi di udito ho problemi ad incontrare nuove persone.
14) Non riesco a trarre piacere dal mio lavoro come prima di iniziare a perdere l'udito.
15) La gente non capisce cosa vuol dire avere una perdita di udito.
16) Dato che ho difficoltà a capire cosa mi viene detto a volte faccio domande sbagliate.
17) Non mi sento a mio agio in determinate situazioni di comunicazione.
18) Non mi sento a mio agio nelle numerose situazioni di comunicazione.
19) Una situazione di conversazione in una stanza affollata mi fa esitare a comunicare con gli altri.
20) Non mi sento a mio agio se devo parlare in una situazione di gruppo.
21) In generale non trovo l'ascolto rilassante.
22) Mi sento a disagio in molte situazioni di comunicazione a causa della mia difficoltà di udito.
23) Raramente osservo l'espressione facciale degli altri quando parlo con loro.
24) Mi imbarazza chiedere alle persone di ripetere se non ho capito la prima volta che hanno parlato.
25) Dato che ho difficoltà a capire cosa mi viene detto a volte faccio affermazioni fuori luogo nella conversazione;

FIG. 2 - GRAFICO DENVER: QUI VENGONO RIPORTATE LE RISPOSTE DEL PAZIENTE



Scorrendo le 25 domande della scala Denver notiamo che con le prime quattro si esplorano aspetti familiari (i membri della mia famiglia sono seccati per la mia perdita di udito); dalla quinta alla nona domanda (io non sono una persona importante, la gente mi evita, io non sono una persona calma, non sono interessato a molte cose, la gente mi evita, gli altri non si rendono conto di come mi avvilisca non poter sentire e capire) si esplorano gli aspetti personali; quindi con la domanda n. 10 (tendo ad avere una visione negativa della vita) come il paziente «sente» il difetto. Le domande della parte media della scala esplorano gli aspetti sociali e lavorativi (non ho rapporti sociali, non troppo più piacere dal mio lavoro, la gente non capisce). Le ultime domande, quelle alla destra del grafico, esplorano gli aspetti comunicazionali puri (non trovo l'ascolto rilassante, difficoltà nel comunicare in una stanza affollata o in gruppo, l'imbarazzo che scaturisce dal chiedere di ripetere o dal fare affermazioni fuori luogo).

Il test focalizza al paziente il problema e permette di seguirlo a distanza, dopo il trattamento medico, chirurgico e protesico valutando anche l'efficacia dell'intervento terapeutico.

RISULTATI

1° Gruppo

In presenza di severe difficoltà uditive, sembra facile dedurre che il bisogno è sempre esistente e di grave entità; ciò indipendentemente dall'età, dal sesso, dall'attività lavorativa e da aspetti squisitamente personali.

Soltanto in un caso in cui il paziente si era irrigidito in posizione estremamente difensiva, l'esame della scala Denver non ha evidenziato aspetti significativamente deficitari. Resta da chiarire per questo caso quanto possa essere attribuito ad aspetti personali del paziente e quanto alla artificiosità del test (per quanto sia stato presentato in forma di colloquio) che, comunque, si frappone nella fase di approccio, fra medico e paziente.

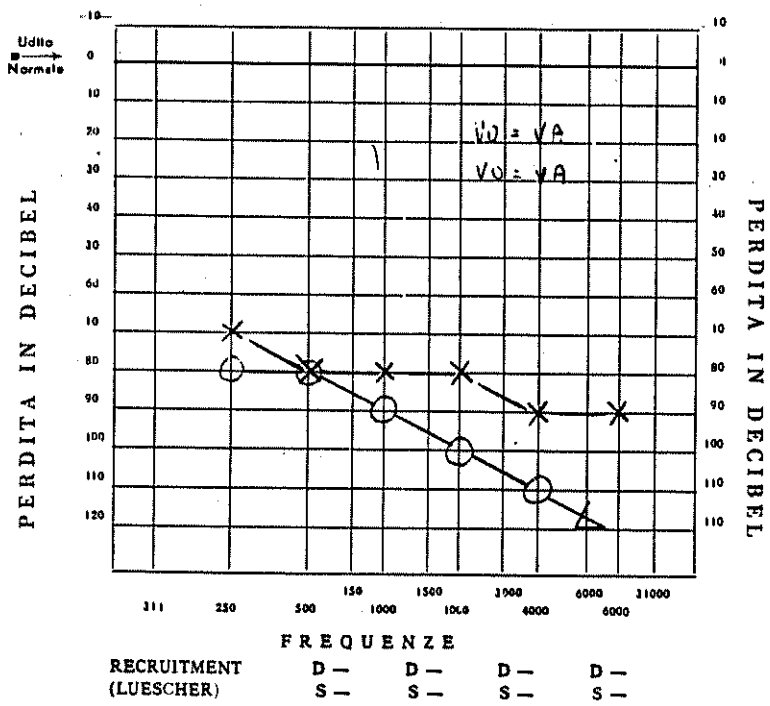
Questo è il gruppo in cui abbiamo valutato il bisogno in rapporto alla quantità di difetto, cioè in rapporto al valore uditivo (Fig. 3).

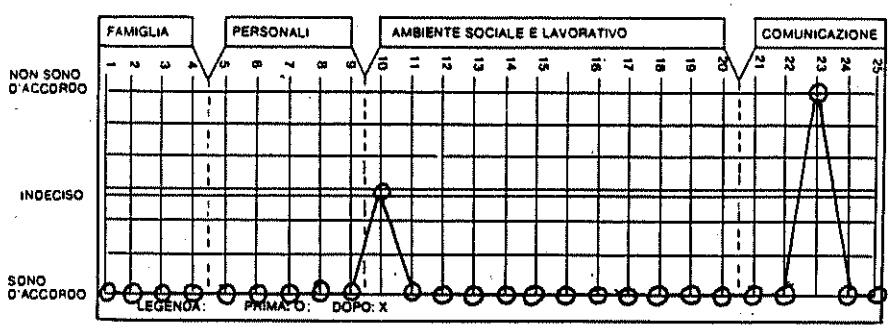
Abbiamo visto che nel grave «non udire» c'è un deficit del sentire e del comunicare, pur con le dovute eccezioni!

2° Gruppo

In presenza di difetti uditivi di media entità, anche mantenendosi costante l'età, il sesso, l'attività lavorativa, il bisogno del paziente è estremamente vario sia in senso quantitativo che in senso qualitativo. È parso che la variabilità riguardi in special modo la parte sinistra della scala Denver e cioè gli aspetti familiari, personali, sociali.

FIG. 3 - ESAME AUDIOMETRICO CON GRAFICO DI DENVER IN PAZIENTE APPARTENENTE AL I° GRUPPO (SORDITÀ GRAVI)





Più corrispondente alla entità del difetto sono gli aspetti comunicazionali puri e cioè quelli della parte destra della scala.

Questo è il gruppo in cui abbiamo valutato il bisogno di sentire e di comunicare a parità di difetto uditivo (Fig. 4).

Ne è scaturita una grande variabilità di aspetti.

FIG. 4 - ESAME AUDIOMETRICO CON GRAFICO DI DENVER IN PAZIENTE APPARTENENTE AL II° GRUPPO (SORDITÀ MEDIE)

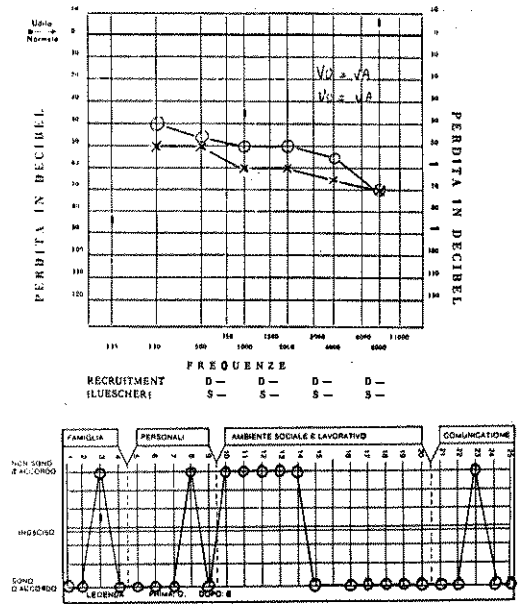
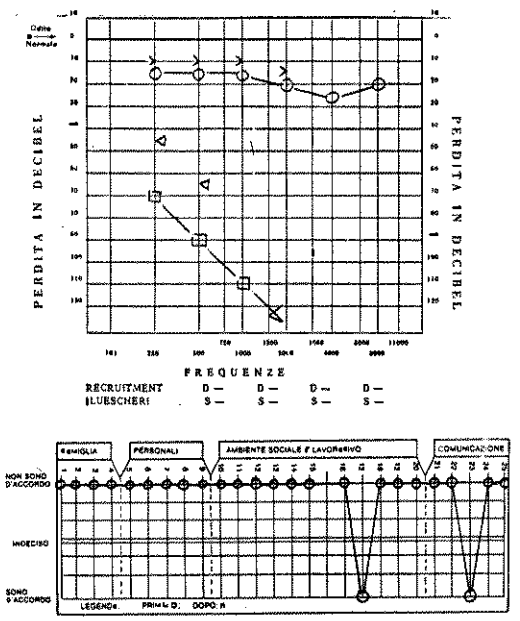


FIG. 5 - ESAME AUDIOMETRICO CON GRAFICO DI DENVER IN SOGGETTO CON ATTIVITÀ LAVORATIVA E SOCIALE PIÙ APPAGANTE (politico)

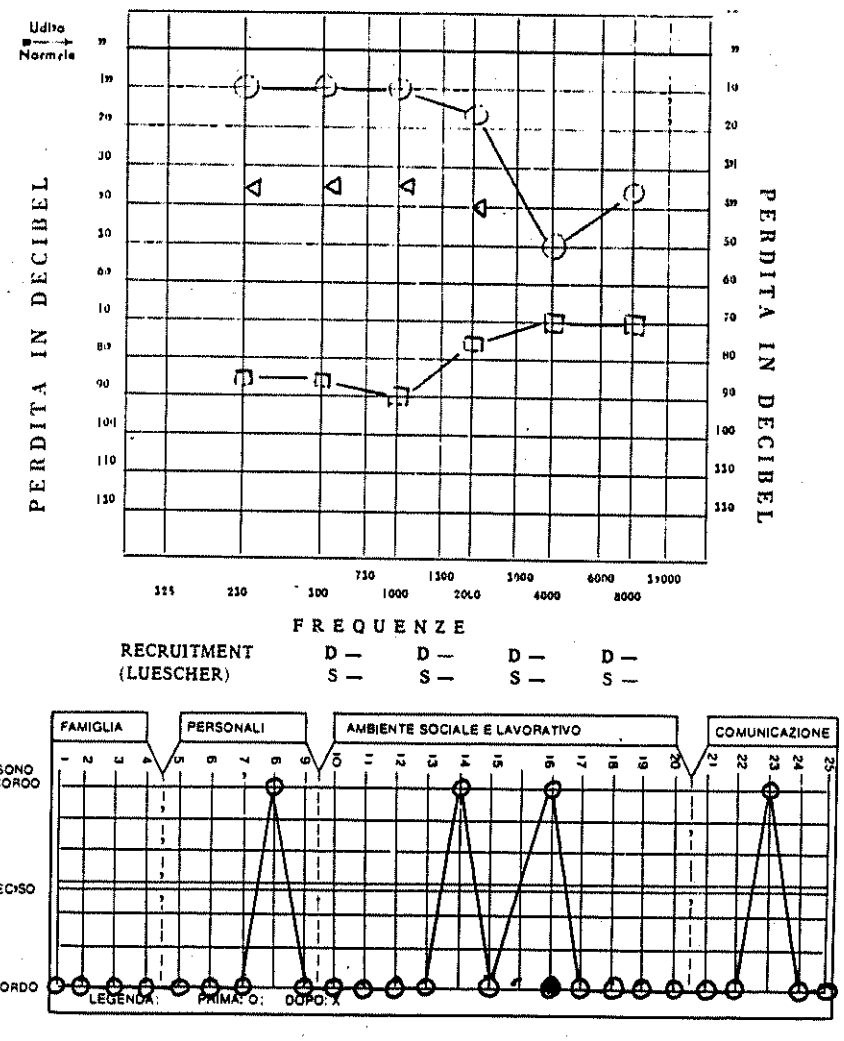


3° Gruppo

Nell'ambito dei difetti uditivi prevalentemente o esclusivamente monolaterali si sono evidenziati bisogni estremamente diversi: da quelli minimi, riscontrati prevalentemente in soggetti impegnati in attività lavorative che implicano maggiori rapporti sociali e magari più gratificanti (Fig. 5) a quelli gravi, riscontrati per lo più in soggetti meno impegnati dal punto di vista sociale (Fig. 6).

Questo è il gruppo in cui l'udito «c'è» per alcuni e «non c'è» per altri ed è esasperata la diversità del sentire e del comunicare.

FIG. N. 6 - ESAME AUDIOMETRICO CON GRAFICO DI DENVER IN SOGGETTO MENO IMPEGNATO DAL PUNTO DI VISTA SOCIALE (MANOVALE).



Esperienze, rapporti umani più partecipativi e più integrati nell'ambito familiare e individuale, occupazioni socialmente gratificanti ed economicamente appaganti, creano una visione positiva ed ottimistica della propria condizione; giocano un ruolo non secondario le componenti psicologiche più propriamente individuali (introversione, neurodistonia, sensitività); importante è infine l'accettazione del paziente da parte di chi gli è vicino.

Ed allora sembra possibile COMUNICARE, entro certi limiti, anche in presenza di deficit significativi; si può certamente SENTIRE in modo diverso, in presenza di deficit simili; ed infine, l'UDITO serve a tutti nello stesso modo?

CONSIDERAZIONI

La nostra esperienza permette di accertare che ogni patologia uditiva fa caso a sè; le possibilità sempre più sofisticate di trattamento delle ipoacusie (mediche, chirurgiche e protesiche) non debbono prescindere dalla valutazione del bisogno individuale, perchè non si cura (sempre che sia opportuno curare) una ipoacusia, nè un orecchio, ma un essere umano, per riabilitarlo. Questi si rivolge all'audiologo, all'otoiatra personalmente o a richiesta di chi gli è vicino; lì dove il difetto uditivo è dimostrato, deve essere valutato il bisogno uditivo del paziente ed il paziente deve trovare conforto in un clima di fiducia in cui medico e paziente siano partners; se il paziente non ha un buon udito, deve insomma «sentire» l'aiuto del medico, perchè, possa esservi compliance al trattamento, presupposto di riabilitazione e di recupero delle capacità comunicazionali. Per questo fine appare poco utile, tatticamente parlando, lo stesso test psicometrico. È sempre indispensabile considerare l'aspetto personale come abbiamo fatto nel corso della nostra esperienza: il paziente, insomma, ha detto sempre la sua!

È importante dunque l'approccio: l'INPUT del paziente, più dell'OUTPUT dell'audiometro (almeno entro certi limiti). Questo sia ai fini diagnostici, cioè per valutare in presenza di deficit uditivo se esista malattiva uditiva, sia a scopo terapeutico e riabilitativo.

Vi è compliance al trattamento soltanto se il paziente si rende conto che il suo problema è stato recepito ed i problemi sono diversi; c'è chi ha prevalentemente bisogno di udire (ciò vale soprattutto per il sordo grave o profondo); c'è chi ha prevalentemente bisogno di comunicare (ciò stimola interventi medico-chirurgico-protesici); c'è chi ha prevalentemente bisogno di sentire (ciò implica aspetti sociali, riabilitativi, supporto psicologico).

BIBLIOGRAFIA

1. Alpiner J.G.: *Hearing aid selection for adults.* Amplification for the hearing impaired di M.C. Pollack Grune e Stratton, 1975.
2. Burdo S.: *La valutazione della resa protesica nell'adulto.* Audiometrie n. 24, 1980.
3. Arpini A., Aliprandi G.: *Protesi acustica e terapia protesica.* Libreria Scientifica già Ghedini, Milano 1980.
4. Burdo S.: *La terapia protesica della sordità.* Riabilitazione vol. 13 n. 2, 1980.
5. Arpini A., Burdo S.: *Terapia protesica.* Manuale di Audiologia -Del Bo, Giaccai, Grisanti. Masson 1984.
6. Alpiner J.B.: *Handbook of rehabilitative audiology.* William e Wilkins, 1978.
7. Burdo S., Luparelli: *La protesizzazione dell'adulto: adattamento e requisiti di guadagno.* Il Valsalva: vol. I-III, 1978.
8. Niemeyr W.: *Psychological aspects of Hearing aid fitting*, 1973.
9. Sanders D.A.: *Hearing aid orientation and counseling. Amplification for the hearing impaired.* New York, Grune e Stratton, 1975.
10. Markides A.: *Rehabilitation of people with acquired deafnessin adultheed.* British Journal of audiology. Supplement n. 1 March 1977.
11. Cipolla G., De Capua B., Livi W., Sensini I., Cosentino G.: *La protesizzazione nelle varie età e nei vari tipi di ipoacusia. Nostra esperienza.* Audiologia Italiana vol I n. 2, 151-154, 1984.

G. ROMANO
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Presidio Ospedaliero di Potenza

OLFATTO: SENSO PERDUTO O POCO UTILIZZATO?

INTRODUZIONE

Il tema in questione nasceva su invito della Officina di Architettura di Matera in occasione della presentazione di un oggetto, completamente progettato ma non interamente realizzato, in grado di dispensare odori particolari a richiesta del soggetto. Tale idea-oggetto costituiva la proposta per un concorso di design in Giappone che aveva come tema (abbastanza singolare e sicuramente stimolante) «la cosa inventata».

Per ovvi motivi, quindi, ho trattato l'argomento trascurando la parte strettamente scientifica a vantaggio degli aspetti più curiosi, e forse insospettati, del tema.

SIGNIFICATO DEL MONDO ANIMALE

Se fossimo delle formiche e perdessimo il senso dell'olfatto molto probabilmente non riusciremmo a tornare a casa; e se comunque, per

caso, ciò si verificasse non sapremmo riconoscere un nostro familiare da un qualsiasi venditore ambulante capitato in casa nostra e mai visto prima.

Tutto ciò perchè le formiche riconoscono la propria dimora e distinguono, senza mai sbagliare, i compagni del medesimo nido dagli intrusi, appunto per mezzo dell'olfatto.

L'Olfatto è quanto mai importante per la vita e la riproduzione di molte specie animali.

Pensiamo, per esempio, ad una mutazione che eliminasse l'olfatto nelle gazzelle: probabilmente questa specie scomparirebbe sterminata da leoni o altri predatori.

E ancora, le api riconoscono l'odore del proprio sciame; il ghiozzo (è un pesce quasi cieco) si accoppia e difende il proprio territorio perchè è in grado di riconoscere l'odore ormonale della femmina e quello dell'intruso maschio; le saturnie femmine (una specie di farfalla), diffondono un odore così intenso da attirare tutti gli esemplari maschi a disposizione in un raggio di 12 Km!; alcune specie di squali sentono l'odore del sangue nell'acqua anche a 250 metri; il melanosoma populi (una specie di coleottero) secerne delle sostanze vischiose (contenenti aldeide salicilica) che hanno odore di mandorle amare che tengono lontani eventuali predatori; l'atemeles pubicollis (un altro coleottero) in fase larvare produce una secrezione che ha lo stesso odore di quella prodotta dalla larva delle formiche, per cui quest'ultime non distinguono le larve del coleottero e la nutrono come fossero le proprie (tale fenomeno di «amicizia» con le formiche è detto mirmecofilia).

Persino le piante emanano odori con la funzione di attirare gli animali per la disseminazione dei frutti e la impollinazione dei fiori.

CARATTERISTICHE DEL SENSO DELL'OLFATTO

L'olfatto è dunque l'organo di senso specifico mediante il quale è possibile percepire e dare un significato agli adori.

Insieme al gusto è l'organo di senso meno conosciuto sia per la complessità anatomica e fisiologica sia perchè la maggioranza degli studi è stata polarizzata da organi di senso più importanti come la vista e l'udito.

Tuttavia oggi si stanno compiendo studi specifici sulla percezione degli odori non tanto per dimostrare la minore capacità olfattiva degli uomini rispetto agli animali (filogeneticamente l'olfatto è diventato

meno importante per l'uomo quando si è avuto il passaggio alla stazione eretta), quanto piuttosto per dimostrare che l'uomo ne fa un uso ridotto per motivi essenzialmente socio-culturali.

La struttura anatomica che ci fa sentire gli odori si chiama mucosa olfattiva e si trova sul tetto delle fosse nasali.

La sede anatomica è per dire «fuori umano» rispetto alla corrente aerea che respiriamo, per cui «normalmente» sono poche le sostanze, contenute nell'aria, che la raggiungono.

È per questo che l'organismo ha escogitato un trucco, cioè l'atto di fiutare o sniffare che ci viene spontaneo quando cominciamo ad avvertire, anche in modo appena percettibile, qualche odore (pensiamo a Walt Disney con i suoi cartoni animati e, in particolare, al profumo delle famose torte di mele di nonna papera che attira tutti i nasi dei paraggi).

La sostanza odorosa si adatterebbe alla superficie della cellula della mucosa olfattiva come una chiave nella serratura giusta (teoria stereochimica) per cui il recettore viene stimolato e si genera l'impulso nervoso che raggiungere il cervello dove si ha la «consapevolezza» dell'odore percepito.

Questa teoria «chiave-serratura» ha un risvolto pratico importante perchè permette in base alla formula chimica di una sostanza (per esempio un profumo di prossima realizzazione), di fare previsioni sull'odore che presenterà.

Per lo stesso motivo due o più odori percepiti simultaneamente possono dar luogo ad un terzo odore del tutto diverso oppure uno può venire completamente annullato: fenomeni questi ampiamente conosciuti e utilizzati dai produttori di profumi.

L'olfatto dell'uomo è meno sviluppato che in determinati animali (animali macrosomatici), ma è pur sempre molto sensibile nell'apprezzare odori dovuti anche a quantità minime di sostanza: per esempio bastano 1/25.000 di mg/l di aria di muschio artificiale oppure 1/25.000.000 di mg/l di aria di mercaptano per avvertirne e distinguerne l'odore!

E si pensi che riconoscere queste sostanze in simili concentrazioni sarebbe un lavoro arduo anche con un'analisi chimica!

L'olfatto dipende da due parametri: età e sesso.

Le maggiori potenzialità olfattive si hanno tra i 20 e i 40 anni; prima dei 20 anni esse sono molto lontani dalle prestazioni migliori e dopo i 65 anni il 25% dei soggetti è anosmico (non sente gli odori) e il 60% ha un fiuto scadente.

È per questo che gli anziani rimpiangono così spesso il gusto (l'olfatto condiziona il sapore e l'appetibilità dei cibi) e l'aroma dei cibi del passato; per lo stesso motivo essi sono anche più spesso vittime di incendi e fughe di gas.

Per quanto concerne il sesso indiscussa appare la superiorità olfattiva della donna sull'uomo.

Ciò non sarebbe comunque espressione di un vantaggio biologico, ma piuttosto il risultato di una diversa modalità conoscitiva degli odori.

Le donne infatti, invece di «imparare» gli odori in modo «occasionale» come fanno in genere gli uomini, lo fanno in maniera più diretta e intenzionale.

In effetti la specie umana può essere «educata» all'apprendimento e alla discriminazione della percezione olfattiva alla stessa stregua di quanto noi siamo abituati a fare l'odorato dei cani (esistono specie da caccia, da tartufo, da droga, ecc.): per l'uomo valga l'esempio degli «annusatori» di prodotti alimentari (prosciutti, parmigiano, tartufi, vino, ecc.) o cosmetici.

SIGNIFICATO PER L'UOMO

Soffrire di incapacità a percepire gli odori (anosmia) può significare non essere in grado di avvertire una fuga di gas o l'odore di un incendio, oltre che comportare un certo deterioramento della qualità della vita.

Per il medico il disturbo dell'olfatto (anosmia, iposmia, parosmia, cacosmia, allucinazioni olfattive, iperosmia), può essere la spia di un tumore cerebrale, di epilessia del lobo temporale, di malattie endocrine, ecc.

Per ciò che riguarda i rapporti tra odorati e sfera sessuale è noto come negli animali la percezione degli odori abbia un ruolo determinante nella recettività sessuale del partner.

Nell'uomo questo messaggio fisiologico viene spesso trascurato ai fini dell'attrazione sessuale perchè egli, al di là della mera funzione fisiologica, ha elevato il messaggio sessuale a componente del rapporto interpersonale, attribuendo alla percezione della disponibilità sessuale del partner delle precise connotazioni culturali e sociali.

Non per questo comunque l'olfatto giuoca un ruolo meno importante.

Chi di noi infatti sapendo che una persona di nostra conoscenza usa un determinato profumo, e solo quello, e trovandosi in un ambiente affollato, magari influenzato da molteplici odori, percependo quel profumo non penserebbe che la persona in questione sia lì vicino e non cercherebbe di scorgerla?

Ciò giustifica in un certo senso, la graziosa abitudine (che risale alla preistoria) essenzialmente femminile di spruzzare sui capelli o sugli abiti profumi accuratamente scelti per apparire più desiderabili ed affascinanti agli occhi (o meglio al naso) degli uomini.

Molto spesso poi, ogni donna usa il suo profumo e solo quello perchè convinta che proprio quello si addica di più alla sua personalità (e non a caso su questo presupposto si basa molta parte della pubblicità dei profumi).

Ma il messaggio sessuale rappresentato da sostanze odorose non ha soltanto motivazioni di tipo psicologico-comportamentale, ma presenta anche un substrato fisiologico.

Esistono infatti dei particolari «messaggeri chimici» (ferormoni) capaci di esaltare direttamente la pulsione sessuale in alcune specie animali e che sono presenti anche nelle secrezioni della specie umana.

Solo per fare qualche esempio, possiamo citare la copulina (nome davvero significativo!), presente nella secrezione vaginale della scimmia Rhesus che esercita un'azione di potenziamento dell'interesse sessuale nel maschio; una analoga sostanza è presentazione anche nella vagina della donna ma appropriate ricerche non ne hanno confemato pienamente le stesse funzioni.

E ancora l'androstenone, particolarmente efficace nel provocare tensioni sessuali nel maiale, è presente anche nelle lacrime e nel sudore umano e viene perciò impiegato in cosmesi per la preparazione di profumi afrodisiaci.

Nella sfera sessuale dell'uomo l'odore può avere sicuramente un significato erotico più che sessuale sia per motivazioni di ordine psicoculturali che strettamente fisiologici.

Inoltre la percezione olfattiva non è solo subordinata a specifiche condizioni culturali ma è anche inseparabile dal contesto culturale in cui essa si trova ad operare.

L'odore del gorgonzola può essere gradito a pranzo ma non a colazione; allo stesso modo l'odore sessuale diviene attraente o erotico solo dove il sesso trova la sua giusta e piacevole collocazione.

In laboratorio esso risulterebbe semplicemente «sgradevole».

CONCLUSIONI

L'idea dunque di uno strumento capace di dispensare odori permettendoci di poter godere dei profumi dei cibi e della natura laddove non ci siano, indubbiamente potrebbe migliorare la qualità della nostra vita.

E per dirla con la poesia... Dai verdi umidi margini/la violetta odora... (Pascoli)... Del prunalbo l'odorino amaro/senti nel cuore... (Carducci).

BIBLIOGRAFIA

1. Cain W.S.; *Psychology today* 7: 48 1981.
2. Enciplopedia Universale. Rizzoli-Larousse.
3. Encyclopèdie Mèdico-Chirurgicale. O.R.L. Editée sur fascicules mobiles. Constamment tenue à jour. Editions techniques, Paris.
4. Nasi S.: *Il senso perduto.* Scienza e dossier, 18, 21, 3; Maggio 1986.
5. Nel Meraviglioso Regno Degli Animali. Curcio editore.
6. Rossi G.: *Manuale di Otorinolaringoiatra.* Edizioni Minerva Medica. 1981.

A. CASCONE, D. LATORRACA, M. MASCIULLO
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Ospedale di Matera
Centro di Microcitemie

LA COPPIA E L'ANALISI CROMOSOMICA: NOSTRA ESPERIENZA BIENNALE.

RIASSUNTO

Gli AA. analizzano il risultato di uno studio cromosomico, eseguito negli ultimi due anni per i membri di 87 coppie.

I dati emersi incoraggiano a continuare e ad allargare l'indagine cariotipica al primo e secondo trimestre di gravidanza per attuare la diagnosi prenatale precoce di cromosomapatie, in un'ottica preventiva.

PREMESSA

«L'analisi del cariotipo umano» è un'indagine che viene oggi richiesta di routine ai membri della coppia che intendono concepire e viene normalmente riportata nelle schede clinico-genetiche di tutti i consultori genetici.

In considerazione di tanto, abbiamo da oltre due anni allargato la routine del nostro laboratorio a tale indagine che in precedenza veniva eseguita su richiesta dei reparti ospedalieri.

MATERIALE

Il lavoro in oggetto è stato svolto dal febbraio '84 al luglio '86: inizialmente sono stati esaminati quattro soggetti per settimana, successivamente otto.

Le richieste per tale esame ci sono pervenute dalla nostra provincia, da tutte le province pugliesi, da quella potentina e da quella cosentina.

Nell'arco di tempo considerato presso il nostro laboratorio sono stati esaminati 405 soggetti, di cui 231 singolarmente (=57.40%) e 174 (=42.96%) in coppie, cioè 87 coppie.

Mentre per l'esame del singolo soggetto la richiesta era mirata e riguardava la sfera specialistica neuro-psichiatrica, endocrinologica, oculistica, o di altra branca specifica; per l'esame riguardante la coppia, si sono potute distinguere sei classi, a seconda della motivazione che accompagnava la richiesta.

Vengono di seguito riportate:

- Sterilità;
- Aborto spontaneo ripetuto;
- Morte in epoca perinatale di altri figli;
- Curiosità;
- Sindrome malformativa (diagnosi clinica), di sospetta natura cromosomica, in figlio precedentemente morto;
- Riarrangiamento cromosomico in figlio precedentemente nato.

Le alterazioni rilevate e riportate in questo lavoro sono quelle certamente correlate a patologia cromosomica, mentre non si fa riferimento a varianti paranormali, pur rilevate, che non sono correlate a patologia alcuna.

RISULTATI

- Al primo gruppo appartengono 23 coppie delle 87 esaminate, pari al 26,44%.

  Sono state prese in considerazione solo quelle coppie che riferivano almeno due anni di sterilità, dopo il matrimonio.

  Delle 23 coppie esaminate per tale motivo, 16 (=69,57%) sono risultate normali; 7(=30.43%) presentavano una alterazione cromosomica in uno dei due componenti.

  Le alterazioni riscontrate coinvolgevano sei volte su sette gli eterocromosomi; nell'altro caso si riscontrava inversione pericentrica del cromosoma 9 nel maschio della coppia. (46XY, inv. 9p+ p-)

Tra i sei casi con alterazione degli eterocromosomi; cinque volte l'alterazione era a carico dei cromosomi del maschio della coppia: 46xx, 46xx, 47xxy, 47xxy, 46xy, yq-.

Si trattava, cioè di due maschi con costituzione cariotipica femminile, azoospermici; di due maschi affetti da sindrome di Klinefelter, ovviamente azoospermici, e di un maschio con delezione del braccio lungo del cromosoma y, con testicoli piccoli ed azoospermico.

Nell'unico caso in cui l'alterazione era a carico degli eterocromosomi della donna, questa risultava essere affetta da sindrome di Morris, costituzione cariotipica 46xy, antigene H - Y positiva, amenorroica, con assenza di peli sul monte di Venere e nelle regioni ascellari.

Bisogna qui ricordare che per la sindrome di Morris, e forse anche nel «maschio 46xx», non è del tutto appropriato parlare di alterazione cromosomica ma di mutazione genica legata al cromosoma X.

— Nel secondo gruppo rientrano 27 coppie delle 87 esaminate (=31.03%); è quindi la classe più numerosa.

  Tali coppie riferivano aborto spontaneo ripetuto, in numero da due a sei volte, e sempre nei primi tre mesi di gravidanza.

  Delle 27 coppie esaminate, 25 (=92,59%) erano normali per quanto riguardava il loro assetto cromosomico; le due restanti (=7.41%) presentavano inversione pericentrica del cromosoma 9.

  In entrambi i casi il riarrangiamento cromosomico era presente nell'elemento femminile della coppia ed era insorto «de novo», cioè non era «segregante», infatti i genitori dei due soggetti riscontrati, esaminati, presentavano cariotipo normale.

  La scarsa patologia cromosomica riscontrata in questa classe dimostra che le alterazioni cromosomiche che portano all'aborto insorgono «de novo» e sono responsabili del 50% - 60% dei casi di aborto che si verificano nei primi tre mesi di gravidanza.

— Al terzo gruppo si ascrivono le coppie che riferivano morte in epoca perinatale di figli precedentemente nati. Erano in numero di otto (=9,20%).

  L'esame del cariotipo di questi sedici soggetti era perfettamente normale.

— 15 coppie (=17.24%) rientravano nel quarto gruppo.

  Esse chiesero di sottoporsi all'esame in oggetto solo per curiosità, cioè in modo prospettivo.

  La richiesta è in genere pervenuta da persone con cultura universitaria, spesso impegnate in campo socio-assistenziale.

Essa trova giustificazione nel fatto che lo 0,5% - 1% della popolazione è portatrice di traslocazioni cromosomiche bilanciate che possono sbilanciarsi nella prole con manifestazione della malattia.

Oggi tale esame non può, per ovvi motivi, essere praticato indistintamente nella struttura pubblica ma in futuro sarà richiesto a chiunque si avvicina alla procreazione. Nelle 15 coppie esaminate non fu rilevata patologia alcuna.

— Al quinto gruppo si ascrivono le coppie, 10 (=11.49%), che riferivano o presentavano cartella clinica attestante la morte di altro figlio per sindrome polimalformativa, sospetta cromosomica.

In tutte le dieci coppie non si rilevò alterazione alcuna.

Infatti spesso l'alterazione cromosomica, se presente, insorge «de novo» in uno dei due gameti e, se grave, sfocia in aborto; più raramente si assiste ad una traslocazione cromosomica sbilanciata nel neonato, segregante da una condizione bilanciata nel genitore.

— L'ultimo gruppo comprende quattro coppie (=4.60%), che avevano avuto figli con patologia cromosomica accertata.

L'esame veniva richiesto per accertare l'eventuale segregazione dell'alterazione cromosomica dalla linea parentale.

Delle quattro coppie esaminate due erano perfettamente normali mentre nei figli era stata una traslocazione sbilanciata (46xx, 20q+), in un caso, che comportava sindrome malformativa con ritardo mentale, e nell'altro una sindrome di Down da traslocazione sbilanciata [46xx, 15 -, t (15q21q)+].

Negli altri due casi la patologia cromosomica era segregante e riguardava l'inversione pericentrica del cromosoma 9 e la traslocazione (21q21q) che comportava la nascita del 100% dei figli con trisomia di Down e di cui già riferiamo in apposito lavoro a codesta Società.

CONCLUSIONI

Il lavoro in oggetto permette di trarre queste conclusioni: per quanto riguarda le alterazioni cromosomiche, nei problemi di sterilità prevale la patologia degli eterocromosomi; nell'aborto ripetuto l'inversione pericentrica del cromosoma 9; nelle sindromi malformative l'alterazione cromosomica può essere segregante ed individuata in chi si appresta a procreare o più insorgere «de novo» e potrebbe essere individuata solo mediante diagnosi prenatale.

BIBLIOGRAFIA

1. De Grouchy J.: «*Atlas de maladies chromosomiques*» E.S.F. 1982.
2. Mc Kusick - Claiborne: «*Genetica Medica*» Zanichelli Bologna 1978
3. Nyhan W.: «*Malattie citogenetiche*». Quaderni monografici CIBA - Maggio 1986.
4. Nuzzo F.: «*Il cariotipo umano normale e patologico*» Piccin Editore 1978.

M. ANNESE
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera

ATTUALI ORIENTAMENTI SULL'USO DEI BCAA NEL PAZIENTE CIRROTICO CON ENCEFALOPATIA ACUTA.

RIASSUNTO

Un effetto favorevole dell'infusione di BCAA sullo stato mentale del paziente cirrotico con encefalopatia acuta non è ancor stato definitivamente provato.

Un effetto terapeutico significativo potrebbe essere documentato solo mediante trial multicentrici che includano un numero di pazienti difficilmente reclutabili.

Per certo non sembra che l'infusione di BCAA possa in qualche modo influenzare la sopravvivenza finale di questi pazienti, parametro di ben più facile ed oggettiva valutazione, in linea di massima legato alla funzionalità epatica.

Nella terapia della encefalopatia epatica oltre il lactulosio e la neomicina, sono stati impiegati altri presidi terapeutici, in base alla teoria patogenetica che considera l'encefalopatia dipendente da un disturbo della neurotrasmissione.

In questo gruppo di farmaci rientrano la L. dopa, la bromoergocriptina e le miscele selettive di aminoacidi.

Dal 1982 Fischer e coll. hanno pubblicato vari studi che miravano a correggere l'encefalopatia epatica con la somministrazione di miscele di aminoacidi di varia composizione.

Il presupposto teorico di tali studi può essere riassunto nei seguenti punti:

1) Nel sangue periferico dei cirrotici lo squilibrio ormonale esistente è compatibile con un assetto ipercatabolico (1). La deplezione delle riserve di glicogeno epatico porta il paziente a dipendere dai depositi di grasso e dalla massa muscolare, che va incontro ad una demolizione (2) ed ad un più rapido turnover.
2) Gli aminoacidi a catena ramificata (BCAA) metabolizzati nel muscolo e nel tessuto adiposo, sono diminuiti nel plasma.
3) Gli aminoacidi aromatici (fenilalanina, tirosina e metionina) ed il triptofano libero invece sono aumentati.
4) L'alterazione della barriera ematoliquorale condiziona un accelerato trasporto di tutti gli aminoacidi neutri.
5) Lo squilibrio aminoacidemico si traduce in uno squilibrio degli aminoacidi liquorali e della sintesi dei neurotrasmettitori, con prevalenza dei neurotrasmettitori inibitori o falsi neurotrasmettitori.

Gli aminoacidi a catena ramificata (BCAA) riforniscono di azoto i tessuti nella fase post prandiale.

Fischer ha citato almeno 9 ragioni per le quali l'infusione dei BCAA avrebbe effetto positivo nei pazienti cirrotici con risvolti evidenti sulla encefalopatia:

1) I BCAA costituiscono importanti fonti energetiche: ma se normalmente forniscono il 6-7% del fabbisogno energetico, in condizioni particolari di aumentato catabolismo il loro contributo energetico può raggiungere il 30%.
   I BCCA possono essere utilizzati direttamente dai muscoli, cuore, cervello ed anche fegato sena essere convertiti in glucosio.
2) I BCAA determinato una diminuzione di afflusso di aminoacidi dalla periferia.
3) La Leuceina infusa nell'uomo aumenta la sintesi proteica e ne diminuisce il catabolismo.
4) Tutti i BCAA aumentano le sintesi proteiche da parte del fegato.
5) Somministrando BCAA si normalizza almeno temporaneamente il profilo aminoacidemico.
   L'effetto non è solo legato stechiometricamente alla quantità di aminoacidi infusi, ma anche alla diminuita proteolisi ed alla utilizzazione degli aminoacidi aromatici per le sintesi proteiche.

   Sotto questo profilo la somministrazione di glucosio come fonte di energia appare più favorevole dei lipidi, per la contemporanea stimolazione di insulina.
6) I BCAA competono con gli aminoacidi aromatici per il passaggio attraverso la barriera ematoliquorale, utilizzando lo stesso sistema di trasporto (sistema L).
7) Dopo epatectomia in animali da esperimento i BCAA aumentano la noradrenalina cerebrale.
8) Teoricamente la sintesi di catecolamine cerebrali dovrebbe essere normalizzata da una maggiore quantità di aminoacidi precursori.
9) I BCAA aumentano il metabolismo dell'ammoniaca nei muscoli scheletrici, aumentando la sintesi di glutamina che viene poi trasportata all'intestino.

Nonostante queste premesse teoriche, i trial finora pubblicati non hanno provato in maniera chiara l'efficacia del trattamento.

In una recente revisione dei 5 trial pubblicati o in corso fino al maggio 1984, Tygstrup e Vilstrup (3) hanno raccolto dati su 203 pazienti immessi in studi randomizzati.

In tutti gli studi il risveglio dal coma si ha più frequentemente nei trattati che nei controlli (4), ma solo nello studio americano di Cerra e al. la differenza è statisticamente significativa.

Per quanto riguarda la sopravvivenza la differenza risulta significativa solo nel trial americano, ma i dati, nel complesso non mostrano differenze. In 3 trial la differenza è addirittura a favore del gruppo di controllo.

I dati generali, quindi, sarebbero a sostegno di un effetto favorevole dei BCAA sul risveglio dal coma, ma non sulla sopravvivenza finale dei pazienti.

Un problema di primaria importanza riguarda i diversi regimi di controllo. Due trial sostanzialmente negativi (5) utilizzano come sorgete calorica i lipidi, mentre i trial positivi utilizzano il glucosio. Stranamente, però, il regime di controllo nei trial positivi includeva lattulosio o neomicina, che non era invece somministrata nei trial negativi. Alcuni trial utilizzavano come trattamento miscele arricchite di BCAA, altri soltanto BCAA. È stato dimostrato che, in presenza di molteplici difetti nutrizionali, anche la carenza di un solo aminoacido può compromettere il risultato generale.

Anche i criteri di ammissione differiscono tra i vari trial.

In alcuni i pazienti appaiono più gravi che in altri. Per alcuni il risveglio è inteso come completa scomparsa dei segni neurologici, con

EEG negativo, per altri è sufficiente il passaggio verso gradi di encefalopatia minori (grado 2 o inferiore).

Dal tempo di queste analisi le cose non sono cambiate in maniera consistente.

Con la pubblicazione di un secondo trial italiano si è aggiunta nuova evidenza per un effetto favorevole dei BCAA.

In questo studio si ha risveglio dal coma in 10/16 pazienti trattati con terapia convenzionale, in 15/16 trattati con BCAA + glucosio e nel 100% dei soggetti trattati con BCAA + lattulosio. L'analisi statistica è significativa a favore dei trattati.

Al contrario i risultati definitivi del trial danese (6) non sono più a favore dei BCAA, ma negano qualunque differenza, rispetto ai controlli, sia per quanto riguarda il risveglio, sia per quanto riguarda la sopravvivenza.

CONCLUSIONE

Sulla base dei dati finora pubblicati si può affermare che un effetto favorevole della infusione di BCAA sullo stato mentale non è ancora definitivamente provato. Questo vale per l'encefalopatia acuta nel paziente cirrotico, una condizione morbosa nella quale l'alta percentuale di risveglio nel gruppo di controllo, il sottile margine di svantaggio della terapia convenzionale (neomicina e lattulosio), la soggettività dell'end-point terapeutico, e l'estrema eterogeneità dei pazienti rendono predicibile che un effetto terapeutico significativo potrebbe essere documentato soltanto mediante trial multicentrici che includano un numero di pazienti difficilmente reclutabili.

Per certo non sembra che l'infusione di BCAA possa in qualche modo influenzare la sopravvivenza finale dei pazienti, parametro questo di ben più facile ed oggettiva valutazione, probabilmente in linea di massima legato alla funzionalità epatica.

BIBLIOGRAFIA

1. Marchesini G., Forlani G., Zoli M. ed al.: *Insulin and glucagon levels in liver cirrhosis* - 1979.
2. Owen O.E., Trapp V.E., Reichard G.A. Jr. et al.: *Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcholic cirrohosis.* J. Clin Invest 1983; 72; 1821-1832.

3. Tygstrup M., Vilstrup H.: *Effecto branched chain amino acids on the outcome of hepatic encephalopathy* - 1984.
4. Cerra F.B., Chenny M.K., Fischer J.E., et al.: *Multicenter trial of bronched chain enriched amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy.* Hepatology 1982; 2:699.
5. Wahren J., Denis J., Denirmont et al.: *Js intravenons administration of bronched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy?* Hepatology 1984.
6 Vilstrup H., Glund C., Hordt F. et al.: *Bronched chain enriched amino acid nutrition does not change outcome of hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver.* J. Hepatology 1985.

P. PETRILLO, A. DI VENERE*, D. TAFUNI, V. LOIUDICE
E. CANOSA*, A. MARTEMUCCI, C. GAUDIANO*
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Servizio di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica
**Centro trasfusionale*

INTOSSICAZIONE ACUTA DA ESTERE ORGANO-FOSFORICO (FOSDRIN). TRATTAMENTO CON PLASMA-EXCHANGE IN ASSOCIAZIONE CON TERAPIA FARMACOLOGICA CLASSICA.

INTRODUZIONE

È sempre attuale nei Centri di Rianimazione il ricovero di pazienti affetti da stati di intossicazione acuta o subacuta, per ingestione, inalazione o per contatto, di sostanze - le più varie - che il mondo industriale mette a disposizione.

Gli Esteri Organo-Fosforici occupano un posto di primo piano nel campo delle intossicazioni in quanto sostanze con indici di tossicità e di potenziale pericolo veramente elevato.

L'Anestetista-Rianimatore, oltre a ristabilire e a monitorizzare le funzioni vitali, si deve preoccupare di adottare nuove tecniche di allontanamento del tossico dall'organismo nel più breve tempo possibile e nel migliore dei modi specie per quelle sostanze la cui azione tossica colpisce organi vitali.

Il presente lavoro vuole essere un ulteriore contributo a sostegno della efficacia terapeutica dell'associazione della terapia farmacologica classica (Atropina + Pralidossima) con il Plasma Exchange.

Il caso clinico che viene riportato qui di seguito riguarda l'intossicazione acuta percutanea accidentale con estere organo-fosforico (FOSDRIN) trattato, con esito positivo, con Atropina + Pralidossima + Cicli di Plasma Exchange.

CASO CLINICO

Il 6 Marzo 1986 dall'Ospedale di Policoro veniva trasferito presso il Centro di Rianimazione del Presidio Ospedaliero di Matera un soggetto di sesso maschile (A.B.), di anni 28, coniugato, alto 165 cm, peso 65 Kg, nutrizione florida, cosciente.

Il paziente riferiva di essersi bagnata la spalla e il fianco sinistro con il liquido che filtrava da un sacco contenente del grano frammisto a soluzione acquosa di FOSDRIN.

Tale contatto sarebbe perdurato per circa un'ora.

In seguito il paziente notava sudorazione profusa e fascicolazioni muscolari. Tali sintomi lo costringevano ad abbondonare il posto di lavoro. Era prontamente trasportato da conoscenti presso l'Ospedale di Policoro dove i Sanitari, constatate le condizioni estemamente delicate, predisponevano il trasferimento presso il Centro di Rianimazione di Matera.

All'ingresso il paziente presentava tremori diffusi, bradicardia spiccata (frequenza: 40 battiti al minuto), senso di soffocamento; sensorio, coscienza e sensibilità cutanea= normali; pressione arteriosa = 120/80 mmHg; riflessi osteotendinei= accentuati.

Alla luce della storia clinica, degli esami di laboratorio di routine - che non presentavano rilievi degni di nota - veniva richiesto anche il dosaggio delle Colinesterasi.

L'attività colinesterasica risultava essere: 429 U/l con valori normali tra i 6.000 e i 12.000 U/l.

Prontamente si instaurava terapia con Atropina fino al raggiungimento della cosidetta «atropinizzazione» (secchezza della mucosa buccale, midriasi fissa, tachicardia).

Tale stato farmacologico veniva mantenuto con ulteriore somminsitrazione di Atropina al bisogno preferendo la via venosa per una più pronta risposta.

Alla atropina si associava la Pralidossima alla dose di 17 mg/Kg di peso corporeo.

Tale terapia costituisce l'antidoto specifico degli esteri organofosforici, in associazione all'Atropina, atta ad antagonizzare gli effetti muscarinici da accumulo dell'acetilcolina.

In questa fase del trattamento si chiedeva la collaborazione del Centro trasfusionale per l'esecuzione del Plasma-Exchange, al fine di consentire un adeguato allontanamento del tossico.

Il Plasma-Exchange veniva proseguito nei due giorni seccessivi (vedi tab. 1) e ogni seduta veniva preceduta dalla determinazione dei seguenti parametri: Antitrombina III, albumina, bilirubina, proteine totali, azotemia, creatininemia, PT, PTT, emocromo, calcio, sodio e potassio.

TAB.)

	GIORNI DI RICOVERO							Note
	1	2	3	4	5	6	7	
Attività Colinesterasi	429 440	500	2260 2900	5100	6800 6750	7000	—	V.N. 6000/ 12000
n. Cicli Plasmaferesi	1	1	1	—	—	—	—	Derivaz. Plasma= 4000 cc.

I suindicati parametri non si modificavano al controllo.

Il Plasma-Exchange veniva eseguito con separatore cellulare a flusso discontinuo tipo «Haemonetics» Mod. 30 con bolla da 125 ml con velocità di aspirazione di 30 ml al minuto; il liquido di sostituzione era plasma fresco compatibile derivato sempre tramite «Haemonetics mod. 30» da donatori idonei. Il plasma fresco veniva infuso a fine seduta per consentire un più efficace allontanamento del tossico. La volemia durante la plasmaferesi era mantenuta con Laevulosio al 5%.

Complessivamente fu derivato circa 4000 cc di plasma ed infusi circa 4200 cc di plasma fresco compatibile a circa 3500 cc di laevulosio al 5%.

In terza giornata, al netto miglioramento clinico si associava notevole rialzo dell'attività delle colinesterasi sieriche (vedi Grafico n. 1-2).

Il paziente veniva dimesso in sesta gioranta.

FIG. 1

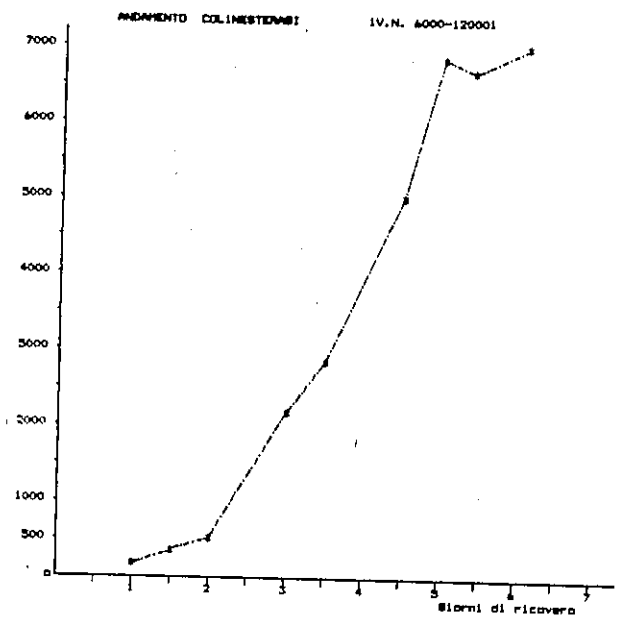
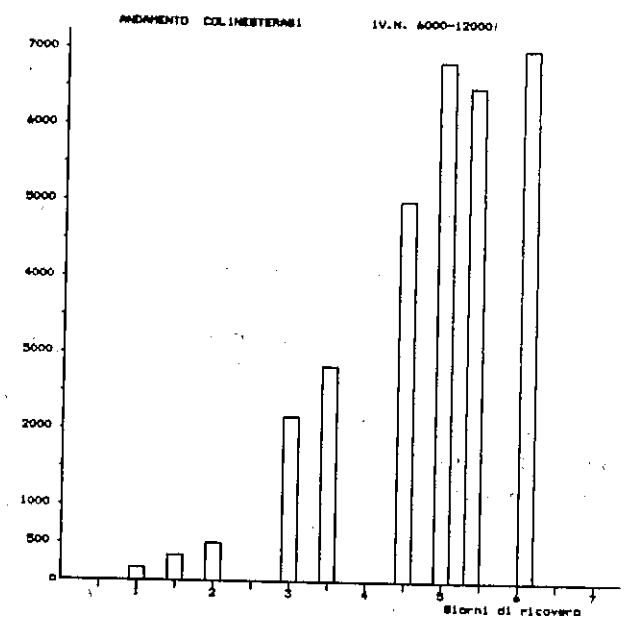


FIG. 2



FISIOPATOLOGIA DELLE INTOSSICAZIONI DA ESTERI ORGANO - FOSFORICI

Gli insetticidi organo-fosforici si caratterizzano per:

- una struttura chimica simile; possono tutti essere considerati derivati dell'acido fosforico;
- un meccanismo d'azione identico, cioè inibizione della Acetilcolinesterasi con conseguente accumulo di Acetilcolina; la loro tossicità è invece molto variabile.

1) L'acetilcolinesterasi o colinesterasi vera o specifica ha un'affinità quasi specifica per il substrato naturale, l'acetilcolina.
2) La pseudocolinesterasi o enzima non specifico ha la capacità di idrolizzare una quantità assai variabile di esteri sintetici e naturali compresa l'acetilcolina.

Esistono parecchi isoenzimi della pseudocolinesterasi.

L'acetilcolinesterasi si trova nel tessuto nervoso, a livello della giunzione neuromuscolare, nelle ghiandole e negli eritrociti. È localizzata principalmente nel plasma, intestino, fegato e altri tessuti.

Sul piano tossicologico solo l'inibizione della acetilcolinesterasi ha importanza.

L'acetilcolina è il mediatore chimico del sistema nervoso parasimpatico ed è necessaria per la trasmissione dell'impulso nervoso.

In presenza di una concentrazione normale di acetilcolinesterasi, l'acetilcolina liberata nel corso dei processi di trasmissione dell'impulso nervoso è idrolizzata pressochè istantaneamente di modo che la sinapsi è nuovamente libera per la trasmissione di un nuovo impulso fisiologico.

La gravità dell'intossicazione dipende non solo dal grado d'inibizione dell'acetilcolinesterasi ma anche dalla velocità con la quale l'enzima è inibito.

Alcuni composti organo-fosforici, dopo la formazione del complesso enzima-inibitore, possono dar luogo ad una reazione collaterale, consistente nella Dealchilazione di una delle catene legate all'acido fosforico.

Questa reazione, chiamata *Invecchiamento*, perchè richiede un certo tempo per avvenire, è piuttosto importante giacchè il complesso che si determina è assai stabile.

FISIOPATOLOGIA DELLA PLASMAFERESI ED ATTUALI INDICAZIONI

Al termine degli anni '50, sono stati introdotti nella pratica medica i «Separatori cellulari», che consentono lo scambio di elevate quantità di plasma in poche ore.

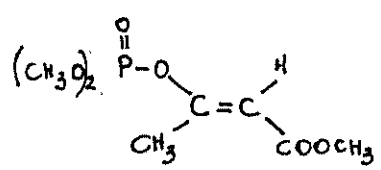
I separatori cellulari consistono essenzialmente di centrifughe inserite in un circuito extracorporeo, nel quale il flusso di sangue è regolato da pompe peristaltiche, che consentono di separare il sangue del paziente opportunamente miscelato con un anticoagulante, nei suoi componenti e di rimuovere selettivamente uno o più di questi componenti reinfondendo i rimanenti.

I separatori cellulari possono essere a «Flusso Continuo» o a «Flusso Discontinuo».

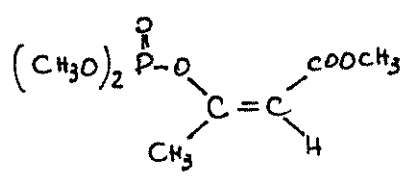
Il Plasma-Exchange eseguito con queste apparecchiature è una procedura sufficientemente sicura: è infatti ben tollerata anche con plasmaferesi quotidiane della durata di circa 4 ore con rimozione e sostituzione di anche 4-5 litri di plasma per sedute.

DISCUSSIONE

Il Mevinphos (FOSDRIN) è un composto organofosforico, chimicamente classificabile come «metossicarbonil-metilvinil-dimetil fosfato» con la seguente formula chimica:



CIS-ISOMERO



TRANS-ISOMERO

Presente nei formulati dal 20% al 25%

Il mevinphos è altamente tossico quando somministrato per via orale. La tossicità cutanea è mitigata se si prende in considerazione il trans-isomero anzichè il cis-isomero.

Viene rapidamene metabolizzato ed espulso principalmente nelle urine. Gli animali e le piante che lo metabolizzano hanno mostrato di avere un basso ordine di tossicità ai mammiferi. Infatti mucche da latte alimentate con piante tossiche a concentrazione dietetiche sotto i 20 ppm di Fosdrin per 3 mesi non mostrarono segni clinici di intossicazione anche se ci fu depressione della attività colinesterasica eritrocitaria a concentrazione al di sopra di 1 ppm (parte per milione).

La DL_{50} = 3,7 mg/Kg secondo vari autori.

Nel caso clinico citato si era di fronte ad una grave intossicazione.

Secondo Dekker un avvelenamento grave si osserva con una inibizione della colinesterasi superiore al 90%, valore ampiamente raggiunto dal paziente in oggetto.

Una volta attuata la terapia con la Pralidossima, finalizzata a defosforilare l'acetilcolinesterasi e rigenerare l'enzima attivo, si poneva il problema di favorire un rapido allontanamento del tossico.

La considerazione che ci ha spinti ad adottare l'impiego della Plasmaferesi è stata anche per il fatto che dopo alcuni minuti od ore si verifica la cosidetta reazione d'invecchiamento per cui l'antitodo specifico, la pralidossima, non è più in grado di liberare la colinesterasi dal legame con l'estere organo-fosforico.

In sostanza il Plasma-Exchange attuato prontamente ed intensamente è in grado di allontanare il tossico dall'organismo.

Il limite alla tecnica di plasma-exchange intensivo potrebbe derivare dal reperimento di grosse quantità di plasma fresco di pronto impiego. Importante l'uso di plasma fresco per non incorrere in squilibri elettrolitici, oncotici, della coagulazione e depauperamento di immunoglobulina.

Altre considerazioni possono scaturire dall'improprio uso del tossico e dal fatto che il prodotto era fuori commercio per D.M. da oltre 2 anni per la bassa DL_{50} della molecola.

Ma essendo questi ultimi aspetti di pertinenza della medicina preventiva, degli organi di controllo della materia, e da ultimo di rilevanza legale usciremmo dal puro aspetto terapeutico che ci eravamo prefissati.

CONCLUSIONI

A nostro giudizio è risultato estremamente utile l'impiego del Plasma-Exchange, data la natura del tossico non accumulabile nei tessuti e data la via di assorbimento.

Si ritiene pertanto che si possa guardare al Plasma-Exchange come ad una tecnica depurativa di primo impiego in tutte le intossicazioni acute per via percutanea da Esteri Organo-Fosforici, in cui si ha una progressiva compromissione delle funzioni vitali.

Al contrario il ruolo del Plasma-Exchange potrebbe essere più limitato nelle gravi intossicazioni per via orale, in cui, per la presenza del composto nel tratto gastrointestinale, si viene a determinare una continua cessione del tossico, con la conseguente necessità di un trattamento protratto nel tempo.

BIBLIGRAFIA

1. Anonimo: «*Fiches d'informazion sur les pesticides n. 45. Diazinon*», a cura dell'Organisation Mondiale de la Santè-Organisation pour l'Alimentaion et l'Agriculture. VBC/DS/79.45
2. Aubaniac R.: «*L'injection sous-claviculaire.* Avantages et tecnique». Presse Medical, 60. 1456, 1952.
3. Bozza Marrubini M., Ghezzi Laurenzi R., Uccelli P.: «*Intossicazione acute. Diagnosi clinica e trattamento*». Organizzazione Edit. Medico Farmaceutica, Milano, 1978.
4. BWIBO N.O.: «*Accidental poisoing with diazione - an organophosphorus insecticide*». East Afr. Med. J., 48, 601, 1971.
5. Dekker M.: «*Organophosphate insecticide poisoing*». Clin. Toxicol. 15, 2, 189, 1979.
6. Goodman Gilman A., Goodman L.S., Gilman A: «*The pharmacological basis of therapeutics*». Macmillan Publishing co., New York, 1980.
7. Gral G., Simon L., Rengeib, Mindsentyl, Emberm: «*Hemodialisys in the treatment of poisoing by methyparathion*». Res. Comm. Chem. Phamacol., 1, 553, 1970.
8. Hiraki K. e Coll.: *Shinryo (Therapeutics).* 9, 422, 1956 (riportato da Namba T. sul Bull. Org. Mond. Santè, 44, 289, 1971.
9. Lauwerys R.: «*Manuale di tossicologia industriale e delle intossicazioni professionali*». Casa Edit. Ambrosiana, Milano, 1980.
10. Lockwood C.M.: «*Una breve panoramica sul Plasma-Exchange*». Plasma Therapy, 1, 8, 1979.

11. Lotti M., Caroldi S., Sinigallia F.: «*Aggiornamenti in tema di: Tossicologia degli Esteri Organofosforici*». Med. Lav., 6, 451, 1980.
12. Luzhnikov e Coll.: «*Plasma perfusio through charcoal in methylparathion poisoing*». Lancet, 1, 138, 1977.
13. Marconi M., Marcuriali A., Sirchia G.: «*Il Plasma Exchange*». Edizione ODS. Milano, 1981.
14. Namba T.: «*Cholinesterase inhibition by organophosphorus compouds and its clinical effects*». Bull. Org. Mond. Santè, 44, 289, 1971.
15. Okonek S.: «*Probable progress in the therapy of organophosphate poisoing. Extracorporeal hemodialysis and hemoperfusion*». Arch. Toxicol., 35, 221, 1976.
16. Okonek S. e Coll.: «*Hemoperfusion versus hemodialysis in the management of patients severely poisoned by organophosphorus insecticides and bipyridyl herbicides*».
17. Asaio Abstr., 3, 341, 1979.
18. Salviw, Fioranis, Lofino G.: «*Lo scambio plasmatico in terapia*». In: «*Corso di aggiornamento per medici in tema di trasfusione del sangue*». Roma - Febbraio/Marzo 1981. Ed. Laboratori Don Baxter S.p.A., Trieste, 1981.
19. Petrillo P., Di Venere A., Gaudiano C., Tafuni D.. Impiego di Plasma-Excange in associazione alla terapia con la Pralidossima Metilsolfato in un caso di intossicazione percutanea da Diazinone. «*La trasfuzione del sangue*» Vol. XXVII - n. 6 Novembre-Dicembre '82.
20. Gaudiano C., Di Venere A., D'Auria C., *Plasma-Exchange in un caso di intossicazione da CIDIAL.* Atti della Società Lucana di Medicina e Chirurgia - 1984.
21. Goodman e Gilman: «*Pharmacological Basis of Therapeutics. The Shell guide to pesticide safety* - Shell Agriculture 1984 - London SE 17 PG.

A. CAPOBIANCO, R. BENEVENTI, S. LIMONGELLI, G. SISTI*
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza.
Laboratorio di Analisi: Primario R. LIMONGELLI
**Medico di base USL n. 1*

RICERCA DI ANTICORPI ANTINUCLEO IN SOGGETTI SANI SENZA EVIDENTE COMPROMISSIONE AUTOIMMUNITARIA

INTRODUZIONE

Le malattie autoimmuni sono delle condizioni di danno strutturale o/e funzionale, causate da reazioni immuni umorali o cellule mediate, contro i normali componenti dell'organismo; esse possono essere classificate come organo o tessuto specifiche, oppure come non organo specifiche generalizzate.

Il primo gruppo (Tab. 1) che comprende la Tiroidite di Hashimoto, la miastenia gravis, il pemfigo vulgaris, alcune forme di diabete mellito ecc. è caratterizzato da risposte autoimmuni contro antigeni organo o tessuto specifico, ed è frequente il riscontro nel siero dei pazienti affetti di autoanticorpi organo specifici, ad es. contro la tiroide o contro la muscolatura scheletrica.

Il secondo gruppo che comprende il LES, l'Artrite Reumatoide, la PAN ecc., è distinto da una risposta immune contro antigeni presenti in vari organi e tessuti; tali patologie sono note con il nome di malattie

del collageno e sono caratterizzate dal reperto costante di autoanticorpi circolanti tra i quali gli anticorpi antinucleo (ANA).

Gli ANA sempre presenti nelle malattie autoimmuni, rappresentano quindi anticorpi diretti contro il nucleo delle cellule ospiti e possono essere responsabili dei danni prodotti nel tessuto leso.

TAB. 1

I GRUPPO: Malattie Autoimmuni organo specifiche
Tiroidite di Hashimoto
Miastenia grave
Pemfigo volgare
Diabete mellito (alcuni casi)
II GRUPPO: Malattie autoimmuni non organo specifiche
Les
Artrite reumatoide
Panarterite nodosa
Sclerodermia
Mal. Sjogren ecc.

Esistono, in verità, anche delle condizioni patologiche non autoimmuni che comportano la presenza di ANA anche se a titoli bassi. (Tab. 2).

TAB. 2 - CONDIZIONI PATOLOGICHE CHE SI ACCOMPAGNANO A PRESENZA DI ANA A TITOLO BASSO

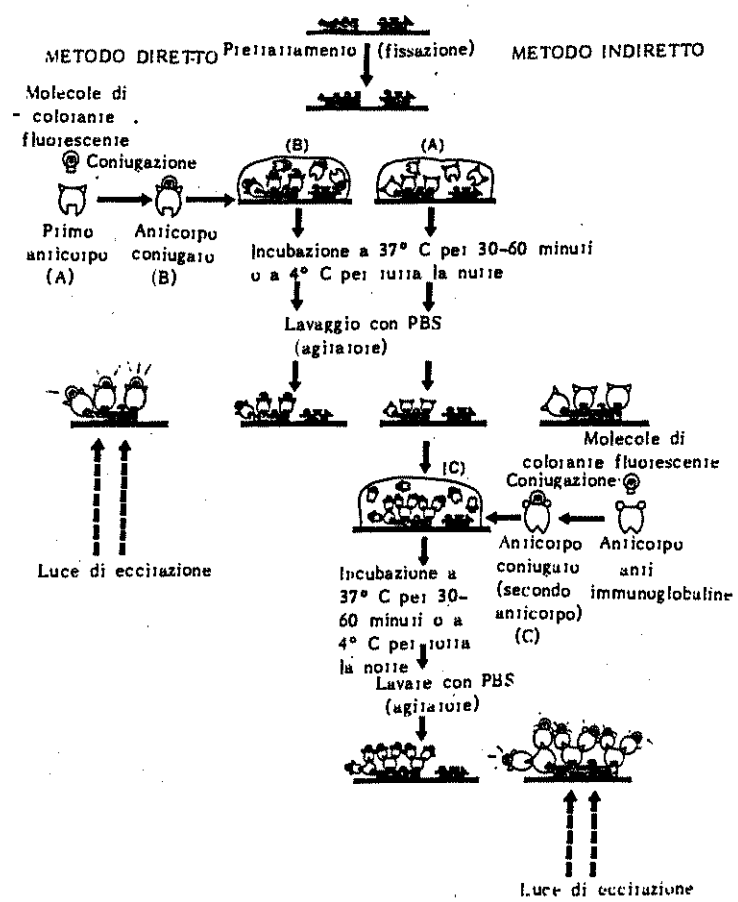
Infezioni virali batteriche	Uso di alcuni farmaci:
Neoplasie	Contraccettivi
Malaria	Penicillina
Malattie polmonari	Streptomicina
Malattie epatiche	Anticonvulsivanti
Gravidanza	Isoniazide
	Griseofulvina
	Pas
	Carbonato di litio
	Procainamide
	Idralazina
	Mefentoina
	Difenilidantoina

Inoltre la presenza di ANA a basse diluizioni sembra essere legato all'età: il 25/37% di individui sani sopra i 50 anni presentano una reazione ANA positiva.

MATERIALE E METODO

Il metodo più usato per la determinazione degli autoanticorpi è la immunofluorescenza, che combinando metodi istochimici ed immunologici, mette in evidenza complessi immunospecifici (antigene più anticorpo) presenti in sezioni di tessuto o in cellule su vetrino, utilizzando fluorocromi coniugati ad anticorpi. Le cellule o le sezioni di tessuti fissati su vetrino contengono particolari antigeni, che possono essere colorati con anticorpi marcati direttamente con fluorocromi (metodo diretto), o con fluorocromi usati in un periodo successivo alla formazione del complesso immune (metodo indiretto o IFA) (Tab. 3)

TAB. 3

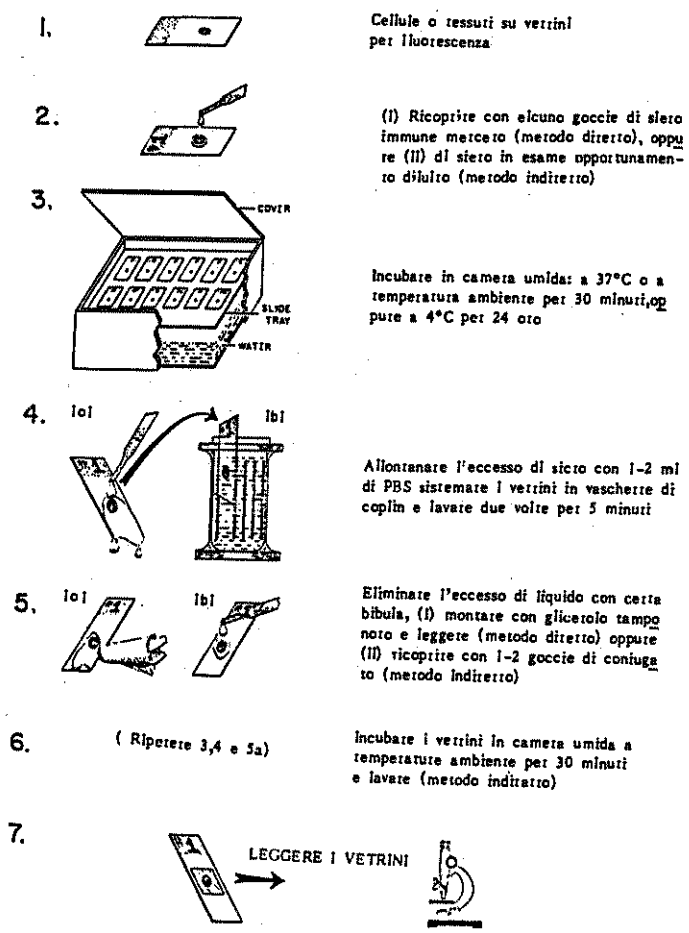


Principi e Metodiche di Immunofluorescenza

Alborow e Jhonson, nel '57 decisero il metodo IFA per la ricerca di fattori antinucleari, che è diventata, in seguito il metodo correntemente usato per lo screening della attività ANA

La metodica IFA comporta una reazione divisa in due fasi: (Tab. 4) nella I fase il siero umano in esame viene messo a contatto con il substrato antigenico, l'eventuale presenza di anticorpo omologo nel siero dà origine al complesso antigene anticorpo insolubile su vetrino. Al contrario se il siero in esame non contiene anticorpi, non si ha la formazione del complesso e tutti i componenti del siero vengono eliminati nella successiva fase di lavaggio.

TAB. 4



La II fase comporta l'aggiunta di un anticorpo antiglobuline umane marcato con fluoresceina, che va a reagire con l'eventuale complesso Ag-Ac umano, formatosi nella prima fase. Per le determinazioni ANA sono stati usati come substrato antigeni di cellule KB e non antigeni di sezioni di tessuto di organo animale. (Tab. 5)

TAB. 5 - MATERIALE E METODO

Strumentazione:	
MICROSCOPIO A FLUORESCENZA A LUCE INCIDENTE. (ZEISS)	
Reagenti:	
KIT ANA - IFA	DITTA DASIT
	DITTA SCLAVO

La linea KB è una linea cellulare derivata da un carcinoma epiteliale orale dei maschi adulti, ottenuta direttamente da colture monostratificate in vitro. L'isolamento viene effettuato in terreno di coltura Haegle al 90% e siero umano 10%.

La tecnica richiede ca 350 passaggi su siero fetale di vitello al 5%. Il nucleo, particolarmente grande, della cellula KB ed il monostrato della cultura tissutale permette una più facile interpretazione.

Con la linea KB non si ha nessuna interferenza dei gruppi sanguigni (ABO), oltre al fatto che gli antigeni cellulari KB comprendono soltanto gli antigeni tumorali e gli antigeni HLA.

Abbiamo preferito utilizzare un sistema in vitro e quindi colture cellulari, perchè sono facilmente controllabili rispetto a sistemi in vivo, come le sezioni di tessuto su vetrino: infatti esistono numerosi fattori che possono influenzare la salute degli animali e quella dei loro organi (es. dieta, medicamenti, ambiente, stress, età), tutti fattori che contribuiscono a variazioni di sensibilità del test.

SCOPO DEL LAVORO

Gli autori hanno inteso valutare in un gruppo di soggetti sani la determinazione ANA con metodica IFA.

La spinta a tale ricerca è derivata dall'osservazione quasi costante della positività ANA a bassa diluizione nei sieri da esaminare per problemi di sospetta patologia autoimmunitaria.

È stato riscontrato nel nostro laboratorio una positività ANA alla diluizione 1:20 (consigliata da molti autori per la screening ANA) in ca l'80% dei sieri esaminati, contro il 6% riportato dagli stessi autori. Spontaneo è venuto chiedersi se questo titolo di screening, positivo in così vasta proporzione, fosse espressione di positività aspecifica e come tale invalidante il significato stesso del test.

Nella Tab. 6 sono elencate varie condizioni che possono interferire con la specificità del test, da noi accuratamente evitate.

TAB. 6 - FATTORI CHE INTERFERISCONO CON LA POSITIVITÀ ANA:

- Sieri con emolisi
- Sieri lipemici
- Sieri non limpidi
- Contaminazione batterica del siero
Come comportarsi
Sieri Emolizzati: inviare nuovo campione
Sieri Lipemici: centrifugare o filtrare
Sieri Contaminati: Centrifugare o bagnomaria 1/2 h A 56°

RISULTATI E DISCUSSIONE

Sono stati esaminati 27 soggetti sani tutti della stessa età (Tab. 7)

TAB. 7 - TOTALE CASI ESAMINATI

27 Soggetti in effettiva Buona Salute:
17 maschi
10 femmine
Età max 30 aa circa

Occorreva però che i soggetti fossero indenni da qualsiasi tipo di patologia, che cioè non fossero solo in apparente ma in effettiva buona salute.

Questo è stato possibile grazie alla collaborazione con un medico di base, il quale ha selezionato i casi da esaminare con un accurato esame clinico, ma soprattutto con la conoscenza, diretta nel tempo, dei suoi assistiti.

La positività ANA può risultare come:

a) Fluorescenza omogenea: l'intero nucleo è fluorescente per la presenza di anticorpi diretti verso le nucleoproteine.
b) Fluorescenza periferica: alone periferico nucleare fluorescente
c) Fluorescenza puntiforme: tale fluorescenza può essere mascherata da una fluorescenza omogenea sovrapposta.
d) Fluorescenza nucleolare: nucleoli fluorescenti.

La negatività ANA è data da una assenza di fluorescenza nucleare (il colore del nucleo può apparire verde scuro, nero), il fondo rosso è dovuto al colorante di contrasto incorporato nel coniugato.

I risultati della ricerca sono stati i seguenti:

- in ca 22 casi su 27 è stato trovato un titolo positivo 1:20 (pari all'81,4%).
- un titolo negativo è stato trovato solo in 5 soggetti su 27 (pari al 18,5%) tab. 8.

TAB. 8 - RISULTATI

Diluzione screening x1:20	Positivi 22/27 (81,49)
	Negativi 5/27 (18,5%)
Diluzione di Screening 1:40	Positivi 1/27 (3,7%)
	Negativi 26/27 (96,2%)

Avendo quindi notato come nella maggior parte di questi soggetti sani, indenni da alcun tipo di patologia, il titolo 1:20 sia da considerarsi normale, perchè presente nella maggior parte dei soggetti, è stato quindi deciso, nel nostro laboratorio, di usare come diluizione di screening la diluizione 1:40.

Per i positivi si procederà come di norma alla titolazione fino al titolo end-point.

È stato quindi ritenuto che dare un risultato positivo 1:20 in ca l'80% dei casi non è di nessun ausilio diagnostico al clinico e soprattutto perchè in tal modo si otterrebbe una riduzione della soglia di sensibilità e specificità del test.

CONCLUSIONI

Si ritiene pertanto che la positività, del titolo ANA alla diluizione 1:20 sia da ascriversi solo a forme di immunofluorescenza aspecifica o verso anticorpi che non siano necessariamente autoanticorpi, e che pertanto il clinico debba considerare valori positivi di ANA solo se essi risultino superiori alla diluizione di 1:40.

BIBLIOGRAFIA

1. Riche R.F. 1967. *The clinical significance of titered antinuclear antibodies.* Art. Reum. 10. 544-552.
2. Faber. V. and P. Elling, 1965 *Antinuclear factors (ANF) as determined by the immuno-fluorescent-antibody tecnique.* Acta medica scan. 177:309-317.
3. De Mayo E. Emmi L., *Diagnostica e tecniche di laboratorio.* (1982-205-207).
4). Nakamura, Chisari, Edgington: *Laboratory Tests for diagnosis of autoimmune Diseases.* Grune and Stratton, New York 1975.
5). Tan and Dixon *Advance in Immunology and ANA.* Their. Immunology and Medicine, p. 167-240-1982.
6. Lee et al.: *Activation of systemic lupus erytematosus by drugs.* Arch. Int. Med. 177:620-626; 1966.
7. Holborow, M. Wier, Jhonson-1967. *A serum factor in lupus erytematosus with affinity for tissue nuclei.* Brit. med. J. 11.7-735.

A. FERRI, A. CAPOBIANCO, M. MANCINO,
R. BENEVENTI, S. LIMONGELLI

Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo di Potenza
Laboratorio Analisi: Primario Dr. R. LIMONGELLI

VALUTAZIONE DELLA SENSIBILITÀ DELLE MOLECOLE DELL'AZTREONAM E METZOCILLINA NELLE INFEZIONI URINARIE: NOSTRA ESPERIENZA

INTRODUZIONE

La determinazione della sensibilità di antibiotici agli agenti patogeni batterici è uno dei compiti diagnostici più importanti del laboratorio di microbiologia.

La conoscenza della sensibilità in vitro verso gli antibiotici, consente al medico di avere una chemioterapia mirata, in accordo con le proprietà farmacocinetiche delle sostanze corrispondenti.

Oggetto del nostro studio sono stati i campioni urinari dei pazienti ricoverati in Ospedale e dei pazienti ambulatoriali, inviati al nostro laboratorio per essere sottoposti ad analisi batteriologica.

Da indagini effettuati è emerso che le infezioni urinarie sono sostenute pressochè esclusivamente da batteri aerobi Gram (-).

I ceppi di Escherichia coli sono quelli maggiormente responsabili delle infezioni delle vie urinarie inferiori, sempre più spesso sono implicati anche altri ceppi: Proteus, Klebsielle, Pseudomonas, Serratia ecc... Recidive, reinfezioni, sovrainfezioni, cronicizzazione del processo

infettivo, indicano che il trattamento di una infezione urinaria rappresenta un problema che non sempre è facile risolvere.

Intervenire subito significa evitare le complicazioni ed il fenomeno della resistenza batterica ai farmaci.

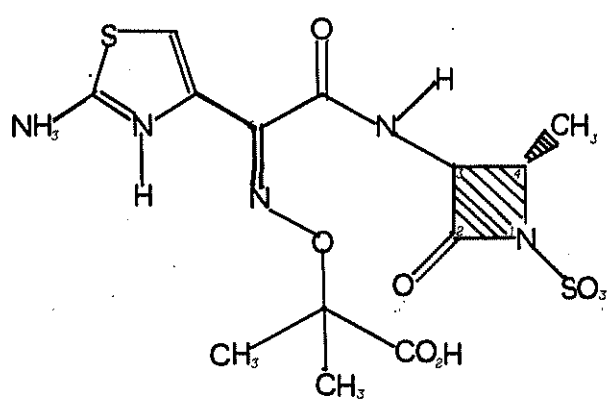
La due molecole prese in considerazione per studiare la sensibilità in vitro appartengono ad una nuova generazione di antibiotici.

L'Aztreonam è un antibiotico beta-lattamico sintetico, a struttura moniciclica, che appartiene alla famiglia dei monobattami, la sua caratteristica precipua è quella di possedere un'elevata resistenza nei confronti delle beta-lattamasi ed uno spettro d'azione elettivo verso i Gram (-) aerobi.

La formula bruta è $C_3 H_{17} N_5 O_8 S_2$ (ved. Tab. 1), essa è eccezionalmente stabile al variare del pH entro range compreso fra 3 e 9.

TAB. 1

AZTREONAM



Tra le caratteristiche peculiari ha:

a) un anello monociclico betalattamico;
b) un gruppo metilico in posizione 4, che gli conferisce una notevole stabilità nei confronti delle betalattamasi;

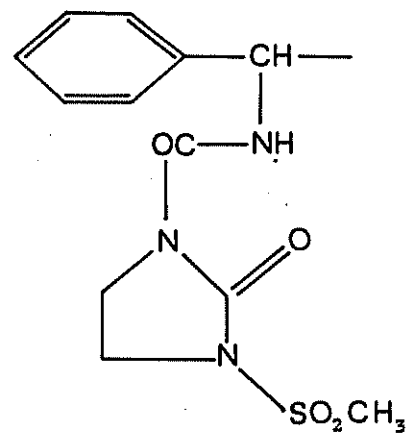
c) una catena laterale aminotiaziol - ossinica, che conferisce alla molecola attività contro i Gram (-) aerobi. Essa esplica la propria azione battericida attraverso l'interazione con le PBP (Penicillin Binding Proteins) dei Gram (-), responsabili delle varie tappe nella sintesi della parete batterica cellulare.

La Mezlocillina è una penicillina semisintetica appartenente al gruppo delle Ureidopenicilline.

Come formula di struttura (Tab. 2) e un N - acil derivato della ampicillina.

TAB. 2

MEZLOCILLINA



L'attività battericida della Mezlocillina è dovuta essenzialmente alla inibizione della biosintesi dei mucopeptidi (contenenti acido acetil - muramico e acetil - glucosamina) della parete batterica.

MATERIALI E METODI

Per il conteggio del numero dei germi è stato impiegato il sistema «Urotube» per l'identificazione batterica il sistema «Enterotube» ed «API 20 Enterobacteriace». (Tab. 3).

TAB. 3 - MATERIALI E METODI

Sistema Urotube (Roche)
Sistema Enterotube (Roche)
Sistema API 20 Enterobacteriacee
Piastre Agar Mueller - Hinton (Becton Dickinson)
Dispensatore Semiautomatico (Becton Dickinson)
Brodo di cultura (Becton Dickinson)
Dischi Antibiotati ATM (Becton Dickinson)
Dischi Antibiotati MEZ (Oxoid)

L'ATB è stato eseguito su piastra di agar Mueller Hinton con metodo Kirby-Bauer secondo queste fasi:

1) Allestimento dell'inoculo composto da colonie isolate, in brodo di coltura 15' prima della semina;
2) Semina delle colture previa agitazione dello inoculo su piastre Mueller Hinton con tampone sterile;
3) Applicazione entro 15' della semina, di dischi antibiotati sulla superficie dell'agar con un dispensatore semiautomatico;
4) Le piastre vengono poi incubate capovolte in termostato (37° C), over night.

Quando si riproducono, i batteri diffondono sulla superficie dell'agar formando un'ombra ben visibile. Nello stesso tempo anche gli «ab» si diffondono dai dischi sull'agar.

La maggior parte dei batteri sarà inibita da ogni antibiotico e non crescerà nella zona dell'orlo immediatamente vicina al disco.

Questa area di non crescita è chiamata «zona di inibizione» e la sua grandezza varia a seconda della diffusibilità e del grado di attività dello antibiotico.

Viene misurato, poi, il diametro della zona attorno a ciascun disco e la sua grandezza (espressa in mm.) è confrontata con una tabella standard.

Sulla base di queste misurazioni i batteri sono classificati come sensibili, di sensibilità intermedia, o resistenti agli antibiotici presi in esame.

Per la Metzocillina si è constatato che la zona di inibizione è 20 mm. di diametro.

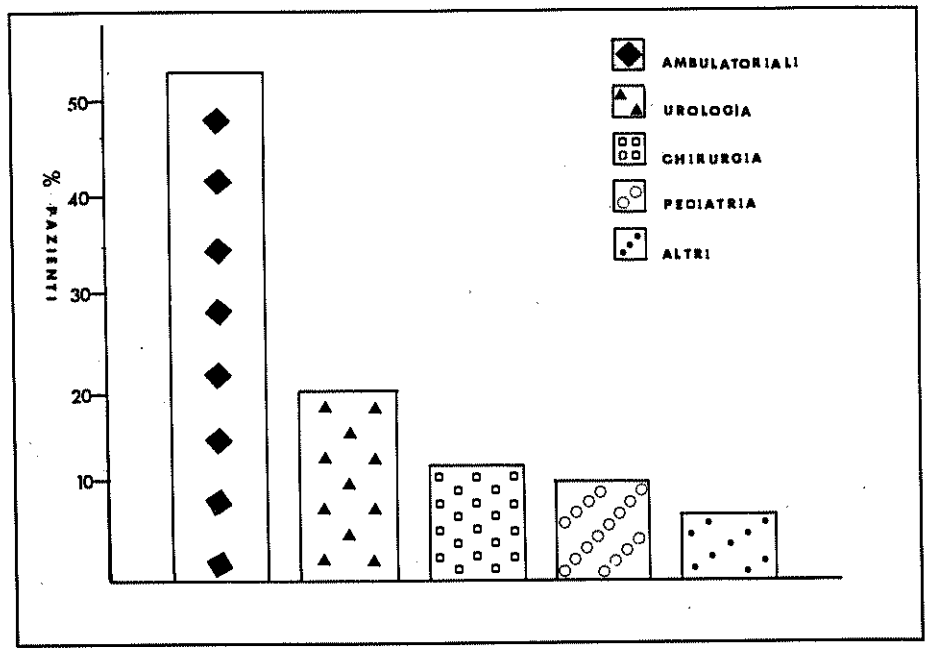
Per l'Aztreonam la zona di inibizione è 22 mm.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Sono state esaminate circa 1200 urino-culture, effettuati durante i primi 9 mesi del 1986.

Sono state riscontrate circa 175 urino-culture positive, corrispondenti al 14,58% (Tab. 4).

TAB. 4 - URINOCULTURE POSITIVE

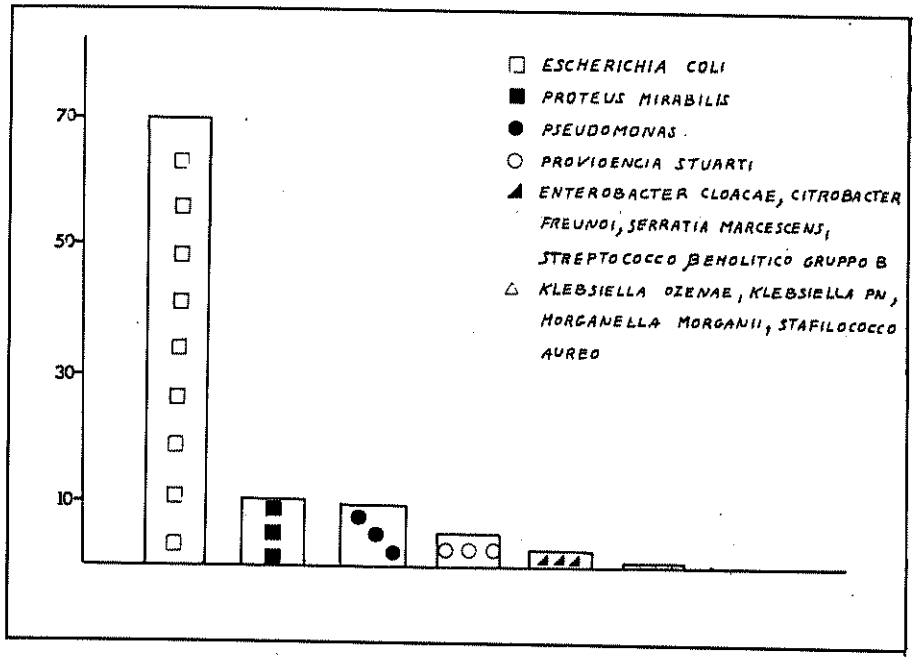


A seconda della provenienza le urino-culture positive sono state suddivise:

Ambulatoriali	92	(52,5%)
Reparto di Urologia	37	(21,1%)
» di Pediatria	18	(10,2%)
» di Chirurgia	21	(12,0%)
Altri reparti	6	(3,4%)

In ordine di frequenza i batteri maggiormente isolati (espressi in percentuale) sono stati (Tab. 5):

TAB. 5 -



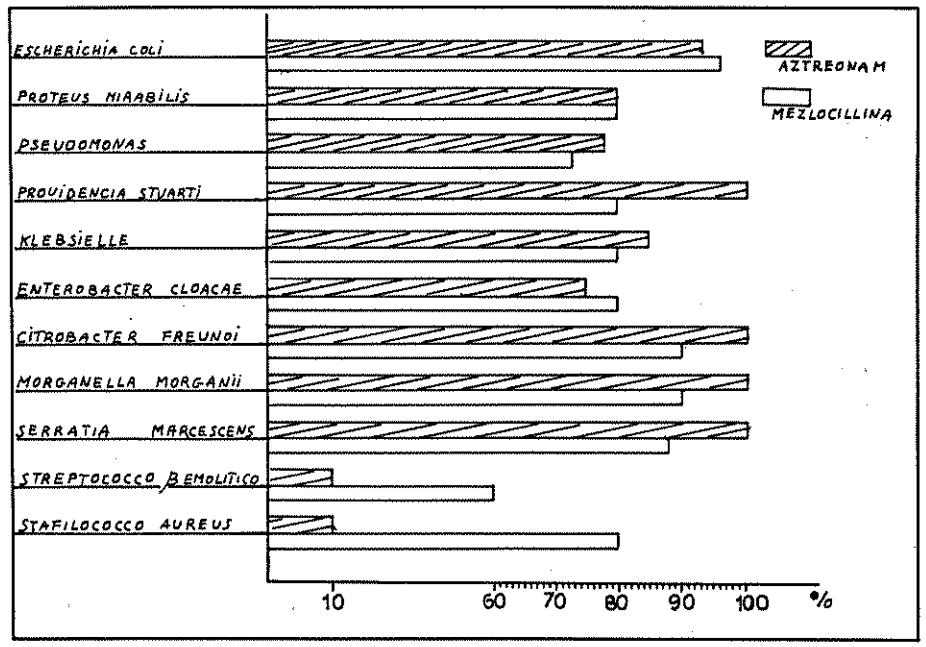
Escherichia coli 72%; Proteus mirabilis 10%; Pseudomonas 8,8%; Providencia Stuartii 4%; Enterobacter Cloacae 2%; Klebsiella ozaenae 1%; Klebsiella pneumoniae 1%; Streptococco B emolitico di gruppo B 2%; Serratia marcesceus 2%; Morganella morgani 1%; Stafilococco aureus 1%.

È stato desunto che, l'Escherichia coli si riscontra prevalentemente nei pazienti ambulatoriali, insieme con lo Streptococco B emolitico di gruppo B e al Proteus mirabilis.

Nei degenti Ospedalieri si riscontrano soprattutto altri Gram (-), quali Pseudomonas e Serratie.

La sensibilità (espressa in percentuale) della Mezlocillina e Aztreonam verso i vari ceppi batterici è stata la seguente (Tab. 6):

TAB. 6



	Aztreonam	Metzocillina
Escherichia coli	99%	97%
Proteus mirabilis	80%	80%
Pseudomonas	78%	73%
Pronodencia S.	100%	80%
Klebsielle	85%	80%
Enterobacter cloacae	75%	80%
Citrobacter frenudi	100%	90%
Marganella Morganii	100%	100%
Streptococco B emolitico	resistente	60%
Serratia marcescens	100%	88%
Stafilococco aureus.	10%	80%

CONCLUSIONI

L'antibiogramma ha fatto registrare un'ottima attività in vitro sia della Metzocillina sia dello Aztreonam, verso una gamma assai vasta di patogeni Gram (-).

I germi Gram (+) hanno mostrato migliore sensibilità verso la Metzocillina.

L'analisi dei risultati conseguiti ci permette di rilevare l'ampia disponibilità antibatterica di questi antibiotici, che sono risultati efficaci in vitro su tutti i germi comunemente riscontrabili in infezioni di pertinenza urologica.

Ringraziamenti. Si ringrazia il tecnico Luigi Lamonea per la gentile collaborazione.

BIBLIOGRAFIA

1. *Monobactams Antibiotics from the Marshes.* (Lancet 19, 620, 1981)
2. *Aztreonam a syntetre monobactam specificatilly active against aerobic gram.* (Antimicrobial agent and chemioterapy 21,85-92, 1982).
3. *Studio multicentrico sull'uso dell'Aztreonam nel trattamento di infezioni pneumologiche ed urinarie.* (Chemioterapia 3 supp. 1, 35-39-1984)
4. *Impiego clinico della Mezlocillina.* (Chemioterapia 3 supp. 1 48-51) (1984).
5. *Monociclic lactam antibiotic produced by bacteria.* (Nature London 291-489-491-1981)

A. VENEZIA, R. MOREA
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Centro Antidiabetico

L'ATTIVITÀ PREVENTIVA DEL CENTRO ANTIDIABETICO NELL'USL DEL MATERANO DURANTE IL 1986

Nei rapporti tecnici sul diabete mellito (D.M.) l'OMS insiste nella raccomandazione di sviluppare strategie preventive nei confronti della popolazione generale e verso i soggetti ad alto rischio per ridurre la prevalenza, l'incidenza, la morbilità e la mortalità dei vari tipi di diabete (1,2).

La forma di D.M. non insulino-dipendente grava in modo assai rilevante sulle società occidentali, per le quali rappresenta un problema di salute maggiore e crescente.

Tuttavia, attualmente, è proprio la prevenzione del D.M. non insulino-dipendente che promette i migliori risultati.

Sin dalla sua apertura (1980) sono state gettate le basi perchè il Centro Antidiabetico di Matera potesse svolgere concretamente sul territorio compiti di prevenzione primaria, secondaria e terziaria del diabete e delle sindromi plurimetaboliche acquisite.

IL CENTRO ANTIDIABETICO IN CIFRE NEL 1986

PERSONALE A DISPOSIZIONE:
n. 1 aiuto medico, n. 1 assistente medico, n. 1 biologo, n. 1 tecnico di laboratorio, n. 2 infermieri professionali

MEZZI A DISPOSIZIONE:
n. 6 apparecchi utilizzabili, n. 14 apparecchi fuori uso

DIABETICI ASSISTITI (ultima visita < 1 anno):	n. 2791
CARTELLE CLINICHE IN ARCHIVIO:	n. 6375
DIABETICI E SOGGETTI A RISCHIO INDIVIDUATI NEL 1986: (dati riferiti al 30/11/86)	n. 271
VALORE MEDIO HBA1 NELL'ANNO:	9.8 ± 3.0

ATTIVITÀ ASSISTENZIALE:

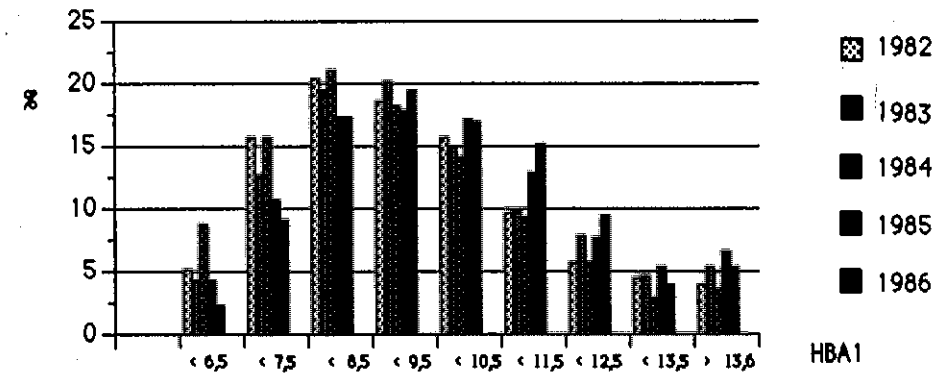
- sul territorio:	prime visite	n. 945
	visite ambulatoriali	n. 7536
	esami di laboratorio	n. 13646
	esami preventivi (TTGO)	n. 510
- in ospedale:	consulenze	n. 1013
	esami a degenti	n. 1983

ATTIVITÀ INFORMATIVO - EDUCATIVA:
- educazione di gruppo dei diabetici e loro familiari;
- educazione individuale con i diabetici;
- educazione alimentare nelle scuole;
- informazione sanitaria dei diabetici e dei soggetti ad alto rischio;
- informazione sanitaria di massa.

ATTIVITÀ SOCIALE:
- celebrazione della giornata nazionale del diabete in collaborazione con l'Associazione per i Diabetici della provincia di Matera;
- consulenza Medico - Legale.

ATTIVITÀ SCIENTIFICA:
- partecipazione a gruppi di studio nazionali e locali (diabete e gravidanza, educazione sanitaria, prevenzione della malattie dismetaboliche e cardiovascolari, dieta e diabete)
- lavori in corso di stampa n. 3

COMPORTAMENTO HbA_1 NEI PAZIENTI AFFLUITI AL CENTRO DURANTE IL PERIODO 1982-1986



CONCLUSIONI

1. La popolazione diabetica sta prendendo coscienza dei propri bisogni sanitari, compresi quelli che rimangono insoddisfatti (vedi recente sottoscrizione popolare in provincia di Matera).
2. Il piano socio-sanitario della Basilicata non può trascurare le patologie emergenti epidemiologicamente rilevanti, per cui deve prevedere più organiche e specifiche misure assistenziali nei confronti del cittadino diabetico.
3. È indifferibile l'acquisizione al Centro ed al Presidio Ospedaliero di Matera di maggiori e più accessibili risorse materiali da utilizzare in modo dipartimentale per la diagnosi precoce e la cura delle complicanze croniche da diabete.
4. È indispensabile l'assegnazione di fondi per incentivare le attività educative del Centro sul territorio.
5. Le prestazioni eseguite nei Centri di Medicina Sociale non debbono essere soggette a partecipazione di spesa da parte dell'utente se si vogliono privilegiare gli interventi preventivi.
6. L'USL deve formare i propri operatori orientandoli non solo alla cura ma anche alla prevenzione, concentrando la loro attenzione sulle patologie di massa, che sono le più importanti dal punto di vista epidemiologico; pertanto ignorare la professionalità dei sanitari del Centro Antidiabetico nell'attività di formazione e aggiornamento professionale è una evidente ed intollerabile incongruenza.

7. Una ridefinizione della pianta organica del Centro può creare un solido sostegno agli operatori dei distretti di base e rappresentare un efficace strumento per la formazione permanente del personale dipendente dell'USL e per la preparazione del personale in formazione.

BIBLIOGRAFIA

1. OMS, *Série de rapports techniques.* No 646, 1980 (Comité OMS d'experts du Diabète sucré, deucsiéme rapport).
2. OMS, *Série de rapports techniques.* No 727, 1986 (Rapport d'un groupe d'ètude de l'OMS).
3. Corradin-Erle, *L'educazione sanitaria con il diabetico*, 1985.

M. AUTILIO*, G. TRAMICE*, V. LAVIERI*
R. BENEVENTI**, M. A. RIZZO**
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo - Potenza
**Divisione di Medicina Generale: Primario* Dott. V. LAVIERI
***Laboratorio di Patologia Clinica: Primario* Dott. R. LIMONGELLI

AGGREGAZIONE PIASTRINICA E LIVELLI PLASMATICI DI BETATROMBOGLOBULINA IN PAZIENTI AFFETTI DA CEREBROVASCULOPATIA ACUTA ISCHEMICA

Secondo le attuali conoscenze le piastrine, per le loro specifiche proprietà di adesione e di aggregazione, rivestono un ruolo fondamentale sia nell'emostasi fisiologica, che nella formazione del trombo patologico, oltre a svolgere un ruolo essenziale nella patogenesi dell'aterosclerosi. Infatti è stato segnalato che la presenza di placche ateromatose sui grossi vasi arteriosi del collo determina una soluzione di continuità dell'endotelio vascolare con secondaria riduzione di alcuni importanti principi antitrombotici come la prostaciclina e l'attivatore del plasminogeno; inoltre la facile adesione delle piastrine a strutture sub-endoteliali esposte (collagene, etc) comporta la successiva aggregazione e liberazione di svariate sostanze endocellulari che a loro volta attivano sia la coagulazione, sia il sistema prostaglandinico che la stessa aggregazione piastrinica, con formazione del trombo patologico e del conseguente fenomeno ischemico. Quest'ultimo può verificarsi anche più a valle della zona interessata dalla trombosi in quanto, sotto la spinta del flusso sanguigno questi ammassi si frammentano e si mobilizzano come emboli piastrinici di varia grandezza.

Sebbene ancora oggi non esistono prove sicure che dimostrino la connessione diretta tra alterazioni funzionali piastriniche in vitro e quello che si realizza in vivo, nel sangue circolante, in questi ultimi anni numerosi studi sono stati condotti per valutare l'attivazione del sistema emostatico e piastrinico nella malattia cerebrovascolare.

La funzione piastrinica è stata studiata sia in vitro (test di adesività, di aggregazione spontanea ed indotta) sia in vivo con il dosaggio di sostanze endopiastriniche liberate in circolo durante la release reaction (5) tra cui la Beta-tromboglobulina. Essa è una proteina che appunto liberata dagli alfa granuli piastrinici, è attualmente considerata dai più come un indice di attivazione piastrinica in vivo (11-7). Non è ancora del tutto chiarita la sua funzione anche se è noto che essa si legherebbe alle cellule endoteliali e mostrerebbe un modesto e aspecifico effetto inibitorio sulla produzione di prostaciclina endoteliale (1-7); tra l'altro recenti esperienze indicherebbero che essa esercita una forte azione chemiotattica sui fibroblasti (17).

Scopo del presente lavoro è la valutazione dell'aggregazione piastrinica in vitro e dei livelli plasmatici di betatromboglobulina in un gruppo di pazienti affetti da cerebrovasculopatia acuta ischemica.

MATERIALE E METODO

Per la valutazione dell'aggregazione piastrinica abbiamo esaminato 20 soggetti di sesso maschile, di età compresa tra 54 e 82 anni, affetti da cerebrovasculopatia acuta ischemica, ricoverati presso la divisione di medicina generale nel 1985; il gruppo di controllo era costituito da 20 maschi sani, di età compresa tra 40 e 70 anni.

Con i pazienti a digiuno, non sottoposti a terapia con farmaci incidenti sulla coagulazione, entro i primi 7 giorni dall'episodio ischemico, venivano aspirati senza stasi, in una siringa di plastica, vari ml di sangue da una vena antecubitale, utilizzando un ago 19. Il sangue veniva messo immediatamente in provetta contenente citrato trisodico al 3,8%. L'aggregazione in vitro è stata condotta con la metodica di Born, utilizzando l'aggregometro ELVI 840. L'aggregazione è stata indotta su plasma ricco in piastrine (PRP) con ADP alla concentrazione finale di 0,8-2MM, e con collagene alla concentrazione di 2 Mgr/ml.

L'entità dell'aggregazione indotta è stata valutata in percentuale di densità ottica ponendo uguale allo 0% il PRP e al 100% PPP (plasma povero di piastrine). Per il collagene si è valutato altresì il tempo di latenza.

Per la valutazione della betatromboglobulina plasmatica su un diverso gruppo di pazienti affetti da cerebrovasculopatia acuta ischemica costituito da 25 soggetti maschi di età compresa tra 35 e 82 anni, si prelevavano, con la metodica precedentemente descritta, 2.5 ml di sangue che venivano immessi in provette prerefrigerate contenenti una miscela di EDTA sodico e teofillina. Il gruppo di controllo era costituito da 10 volontari sani di sesso maschile, di età compresa tra 45 e 65 anni.

Il campione di sangue era trattato con le seguenti modalità: le provette erano poste in un bagno di ghiaccio entro 30 secondi dal prelievo e dopo circa 20 min. erano centrifugate a 4° C a 2000g per 30 min. per ottenere il PPP. Di questi i primi 1000µl venivano trasferiti in provette da stoccaggio e conservati a - 21° C sino all'epoca del dosaggio che veniva effettuato con metodo RIA Kit Amersham.

I risultati sono stati sottoposti ad analisi atta a valutare la eventuale significatività per mezzo del calcolo della DS.

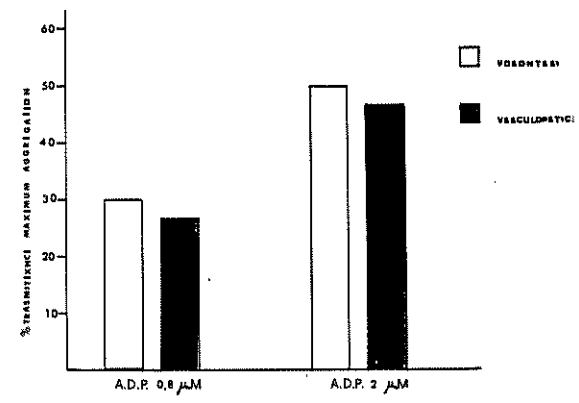
RISULTATI

A) Aggregazione piastrinica (Tab. 1 e II)
B) Beta-tromboglobulina (Tab. III)

TAB. I - AGGREGAZIONE PIASTRINICA

VALORI NORMALI SU 10 VOLONTARI SANI			
A.D.P.	0,8µ M	27 ±10,6%	di aggregazione
	2,0µ M	45,5±12 %	»
VALORI RISCONTRATI SU PAZIENTI			
A.D.P.	0,8µM	24,7±13,4%	»
	2,0µM	39,4±15,7%	

TAB. Ia -

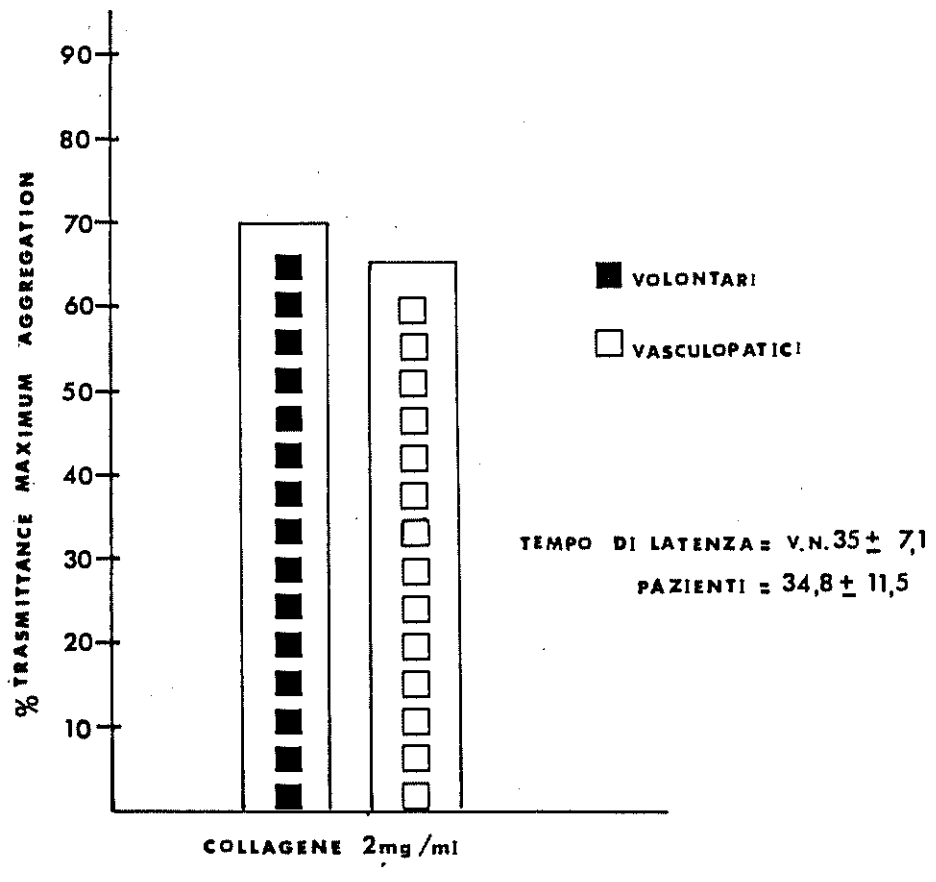


TAB. II - AGGREGAZIONE PIASTRINICA

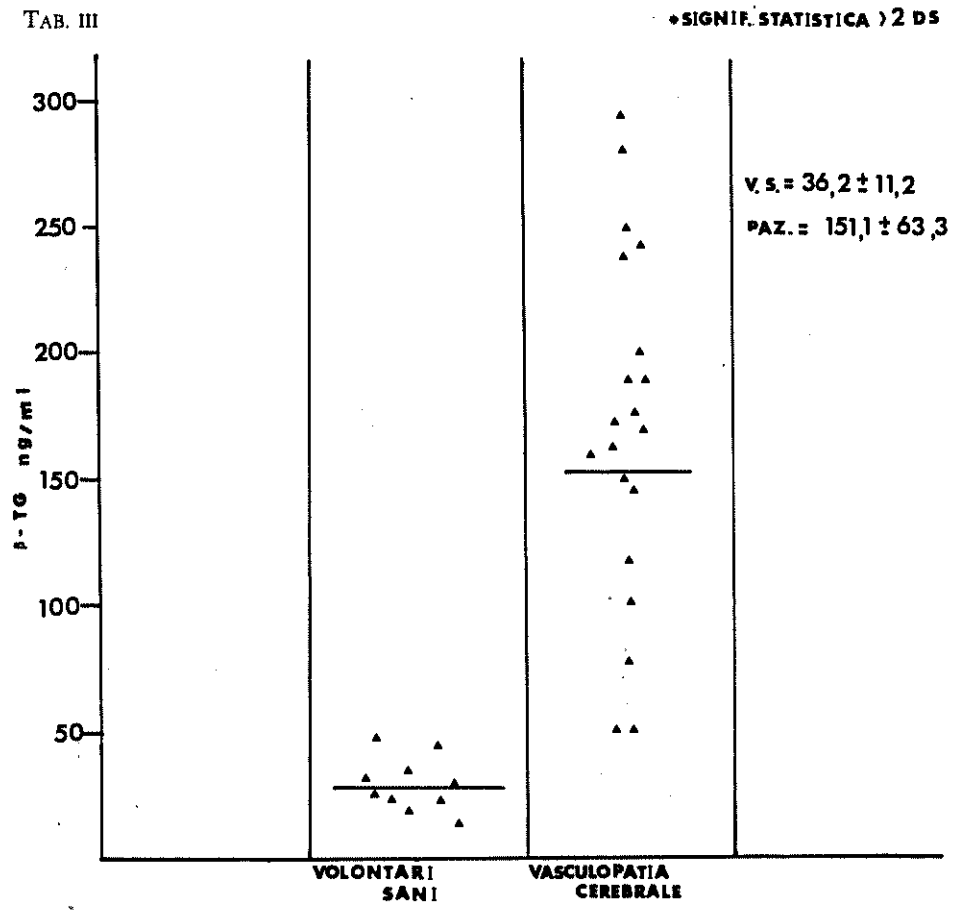
COLLAGENE:
VALORI NORMALI SU 10 VOLONTARI SANI:
2mg/ml= 65%±21,2
VALORI RISCONTRATI SU PAZIENTI:
2mg/ml= 61,4%±21,9

TEMPO DI LATENZA
VALORI NORMALI: 35"±7,1
PAZIENTI: 34,8"±11,5

TAB. IIa



TAB. III



DISCUSSIONE

Un'ampia varietà di anomalie della funzionalità piastrinica è stata riscontrata nelle vasculopatie cerebrali. Per quanto riguarda l'aggregazione piastrinica alcuni autori rilevano in questi pazienti una maggiore tendenza all'aggregazione spontanea in vitro ed una maggiore suscettibilità agli agenti aggreganti con una ridotta soglia di aggregazione all'ADP (2-6-8-10-21-22); altri hanno potuto differenziare il comportamento dell'aggregazione piastrinica a seconda della patologia cerebrovascolare evidenziando un aumento dell'aggregazione da ADP nei pazienti con TIA o infarto cerebrale solo però a distanza di almeno una settimana dall'episodio acuto (22), mentre nei primi giorni e nelle embolie cerebrali non erano presenti differenze significative rispetto alla normalità (22). Infine altri studi (4-18) hanno concluso che

la percentuale massima di aggregazione piastrinica indotta da ADP e collagene e il tempo di latenza a quest'ultima sostanza, non sono statisticamente differenti rispetto ai valori normali di riferimento.

I nostri risultati si accordano a quanto rilevato in queste ultime esperienze, poichè non ci è stato possibile rilevare differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo sia per l'aggregazione da ADP, sia per quella da collagene, che per il tempo di latenza a quest'ultimo. Una possibile spiegazione di ciò potrebbe essere dovuta al fatto che l'aggregazione è stata condotta nei primi giorni dall'attacco ischemico cerebrale, allorquando potrebbero essere in circolo pastrine che sono andate incontro alla release reaction ma non aggregate irreversibilmente, per cui svuotate dei loro contenuti intragranulari, reagiscono in vitro in maniera normale o al di sotto della normalità. (15-16). Inoltre è anche possibile che sia sfuggito al nostro studio una maggiore risposta a dosaggi bassi di ADP, in quanto non sono state ricercate le dosi soglia aggreganti.

I nostri dati sulla beta-tromboglobulina evidenziano un suo notevole incremento nel plasma di soggetti affetti da cerebrovasculopatia acuta ischemica. Ciò è in accordo a molti altri lavori più o meno recenti (7-12-13-14-20). Le differenze con il gruppo di controllo sono altamente significative (Tab. III). Gli aumentati livelli plasmatici di BTG testimonierebbero quindi una release piastrinica in vivo e potrebbero essere considerati un indice di patologia trombotica in atto. Bisogna tra l'altro segnalare che gli elevati valori di BTG nei TIA sono stati correlati con una aumentata incidenza di eventi tromboembolici (RIA, Inf. Mioc. e morte improvvisa) (19).

CONCLUSIONI

Il ruolo delle piastrine come fattore etiopatogenetico nelle vasculopatie cerebrali è stato riportato spesso in letteratura (3). L'esplorazione della funzione piastrinica è stata tra l'altro oggetto negli ultimi anni di numerosi studi (5). Putroppo mentre è relativamente semplice e ormai consolidato il significato funzionale delle prove idonee ad evidenziare una funzione piastrinica ridotta, non è stato possibile correlare finora sempre e sistematicamente alcune delle alterazioni piastriniche con una facilitazione del processo trombotico.

Lo studio dell'aggregazione piastrinica in vitro, malgrado la sua ampia diffusione, è sottoposto a tutta una serie di fattori interferenti che debbono indurre a molta cautela nell'interpretazione dei risultati,

in quanto è molto difficile poter trasferire in vivo le alterazioni evidenziate in vitro.

Nel nostro studio l'aggregazione piastrinica, nei modi e nei tempi utilizzati, non sembra dare nelle vasculopatie cerebrali acute ischemiche, una risposta diversa da quella rilevata nella popolazione normale e ciò potrebbe essere correlabile alla precoce effettuazione dell'esame. Ben diverso è il comportamento della BTG plasmatica che si ritrova notevolmente elevato nelle cerebrovasculopatie ischemiche e il cui dosaggio potrebbe costituire un utile oltre che delicato metodo per valutare uno stato di attivazione piastrinica in vivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ager A. et al.: *Influence of Human Bthromboglobulin on prostaglandin production by pig aortic endothelial cells in culture.* Thromb. Res. 24-95-104. 1981
2. Al-Mefty O.: *Tia due to increased platelet aggregation adhesiveness.* J. Neurosurg. 50-449; 1979.
3. Bansal B.C.: *Serum lipids, platelet and fibrinolytic activity in cerebrovascular disease.* Stroke. 9-137-9; 1978
4. Caneschi S.: *L'ac. acetilsalicilico nella terapia delle vasculopatie cerebrali ischemiche.* Min. Med. 77, 1299-1308. 1986.
5. De Gaetano G.: *Piastrine, trombosi e aterosclerosi.* Masson Ed. It. Milano 1982.
6. Dougherty J.H.: *Platelet activation in acute cerebral ischemia.* Lancet, 821; 1977.
7. Gensini G.F.: *Attivazione piastrinica in vivo.* Haematologica, 66, 383-395; Ott. 1981.
8. HoogendijK E.M.G.: *Spontaneous platelet aggregation in cerebrovascular disease.* Thromb. Haemost. 41, 512; 1979.
9. Hope W.: *Human Bthromboglobulin inhibits PG12 production and binds to a specific site in bovine aortic endothelial cells.* Nature, 282; 210-2; 1979.
10. Kaledovsky Z.: *Increased platelet aggregability in young patients with stroke.* Arch. Neurol. 32; 13; 1975.
11. Kaplan K.L.: *Plasma levels of Bthromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo.* Blood 57; 199-202; 1981.
12. Lane D.A.: *Activation of coagulation and fibrinolytic systems following stroke.* Brit. J. Haematol. 53-655; 1983.

13. Martinez Vila E.: *Variaciones en sengre de vena cubital y yugular en agregados plaquetares circulantes, factor 4 y Btromoglobulina en TIA y infarto cerebral.* Abstract 8° CONG.NAZ.SOC.ITAL. EMOST.e TROMB. Firenze 24-26/10/1984.
14. Matsuda T.: *Comparison betwen plasma levels of bthromboglobulin and platelet factor 4 in various disease.* Thromb. Haemost. 42, 288; 1979.
15. O' Brien J.R.: *The investigation of platelets in the thrombotic diathesis.* Blood and Vessel. 11; 1; 1980.
16. O' Brien J.R.: *Platelet alpha granule proteins in stroke and TIA.* Lancet, i, 231-1984.
17. Senior R.M.: *Chemotactic activity of platelet alpha granule proteins for fibroblasts.* J. Cell. Biol. 96; 382; 1983.
18. Silveri F.: *Modificazioni della funzionalità piastrinica nei vasculopatici.* Comun. 30° Cong. Naz. Soc. Ital. Ematol. Palermo 6-11/10/1985.
19. Stewart M.E.: *Prognostic value of bthromboglobuline in patients with TIA.* Lancet II, 479; 1983.
20. Taomoto K.: *Usefulness of the measurement of bthromboglobulin in cerebrovascular disease.* Stroke 14, 518, 1983.
21. Ten Cate J.W.: *Spontaneous platelet aggragation in cerebrovascular disease.* Thromb. Haemost. 39; 223; 1978.
22. Uchiyama S. Platelet function test in thrombotic cerebrovascular disordes. Stroke 14; 511; 1983.

M. MONTESANO*, A. AMOROSI, A. ORMANDO, R. CAVALLO, G. MARTINELLI, A. COPPOLA, M.C. CIVITILLO, P. CAMMARDELLA

Divisione Ostetrico-Ginecologica - Ospedale Civile di Villa d'Agri (PZ)
**Consulente Dermatologo U.S.L. n. 3 della Val D'Agri (Pz)*

HERPES GESTATIONIS: DESCRIZIONE DI UN CASO

RIASSUNTO

Nel riferire l'osservazione di un caso di Herpes Gestationis gli autori traggono motivo per una breve illustrazione di quanto oggi si conosce in merito a questa rara patologia.

SUMMARY

The Authors report a rare case of Herpes Gestationis and what, at present, is Known about this disease.

INTRODUZIONE

L'Herpes Gestationis (HG) è malattia rara, con incidenza di circa 1 caso ogni 4000 gravidanze (9, 10) od anche molto inferiore (1:10.000) (7).

Interessando un periodo della vita della donna cui si attribuisce particolare significato emotivo ed essendo polimorfa nell'espressione clinica costituisce un problema di non facile approccio diagnostico e terapeutico.

CASO CLINICO

Nel mese di dicembre '85 si ricoverava presso la Divisione di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale Civile di Villa d'Agri (Pz) la Sig.ra K. N., di 23 anni terzigravida secondipara, per una dermatosi intensamente pruriginosa, insorta alla 27ª settimana di gestazione (U.M.: 24/6/'85), che non rispondeva al trattamento domiciliare con crotamitone al 10% in crema praticato per 3 giorni prima del ricovero.

Nulla di significativo si evidenziava nell'anamnesi fisiopatologica remota nè prossima; la paziente negava esposizione a possibili contagi virali ed assunzioni di farmaci.

Al momento della consulenza dermatologica si osservavano lesioni papulo-vescicolari, eritematose ed eritemato-pomfoidi di diametro variabile da 0,5 ad 1,5 cm, diffuse al tronco ed agli arti, non confluenti, alcune centrate da piccole escare necrotiche.

Indenni apparivano le mucose visibili.

Nella norma risultavano gli esami ematochimici praticati.

Il quadro clinico suggeriva l'ipotesi diagnostica di un eritema multiforme in fase iniziale; non potendosi escludere altre patologie, l'opportunità di eseguire adeguati esami istologici ed immunologici faceva decidere il trasferimento della paziente in ambiente specialistico universitario.

In tale struttura non venivano praticati gli esami richiesti, presumibilmente anche a causa dell'estrinsecarsi del quadro morboso che nel mentre aveva assunto i caratteri tipici dell'HG.

La paziente veniva rinviata al Ns. reparto con terapia topica da praticare con idrocortisone-17-butirrato allo 0,1% in crema e generale antiistaminica, per os, con mebidrolina.

Il peggiorare delle condizioni obbiettive (Fig. 1) e soggettive ci induceva a praticare, in accordo col consulente dermatologo, terapia generale steroidea ed antiistaminica con deflazacort e clorfenamina maleato. Per via topica si ritenne opportuno il solo uso di un antisettico galenico (tintura rubra del Castellani). Le dosi di steroide utilizzate inizialmente furono di 50 mg/die prednisone-equivalente, gradualmente ridotte entro il 18° giorno di terapia alla dose di mantenimento

pari a 10 mg/die prednisone-equivalente. Le dosi di antiistaminico furono variate (12-24 mg/die) a seconda della sintomatologia soggettiva.

FIG. 1 - ASPETTO DELLE LESIONI NELLA FASE CONCLAMATA

Si otteneva un rapido miglioramento della dermatosi che permetteva di giungere alla 40ª settimana di gestazione, momento in cui si procedeva all'espletamento del parto mediante taglio cesareo ed alla legatura delle tube.

L'esacerbazione della dermatosi nel post-partum non si riteneva, motivo sconsigliante l'allattamento materno, che fu permesso pur continuando la terapia generale con dosi morbistatiche.

La paziente si sottopone ancora a visite di controllo ambulatoriali a causa della tendenza a lievi recidive in occasione dei cicli mestruali, peraltro persistono lesioni discromiche particolarmente evidenti agli altri.

Il neonato non manifestava alcun dato patologico alla nascita (indice di Apgar: 9) e si sviluppa secondo parametri normali.

COMMENTO

La dermatosi, denominata Herpes Gestationis (HG) nel 1872 dal Milton (10) viene oggi anche indicata come «Pemphigoid gestationis» (PG) (4, 5); tipica della gravidanza (la prima o le successive), può insorgere anche nel puerperio (3, 9) ed è stata descritta in pazienti affette da mola idatiforme (Dupont, 1974) e da cariocarcinoma (Tillman, 1950) (3).

È malattia alquanto varia per epoca di insorgenza infatti, sebbene più frequente nel secondo trimestre (6, 10), può manifestarsi tra la seconda settimana di gestazione ed il puerperio (9, 10). È polimorfa, per i caratteri delle lesioni d'esordio (10) e per l'entità delle manifestazioni obbiettive, bollose nella fase conclamata ed interessanti le mucose nel 20% dei casi (9). Il prurito di solito è il primo sintomo (9) ed è anche il più tedioso.

Ciò si riflette sulla possibilità di diagnosi precoce, dovendosi considerare in diagnosi differenziale, a seconda dello stadio della malattia caratterizzata dalla ricorrenza di gruppi di lesioni (10), diverse altre entità nosologiche; alcune proprie della gravidanza (prurigo gestationis di Besnier, dermatite papulosa gravidica, eruzione polimorfa della gravidanza (PEP), ecc.) altre aspecifiche (scabbia, orticaria, eritema multiforme, eruzioni virali e da farmaci, dermatite herpetiforme, pemfigoide bolloso, etc.) (5, 6, 10).

L'osservazione del decorso e l'istopatologia permetteranno di risolvere la maggior parte dei dubbi (10; non tutti, comunque, se si considera che i quadri istologici (caratterizzati da bolle sub-epidermiche spesso contenenti notevoli quantità di eosinofili) sono caratteristici ma non diagnostici (6).

Negli ultimi decenni lo sviluppo delle tecniche immuno-istologiche ha permesso di ottenere diagnosi di certezza, sebbene i risultati positivi dei test di immunofluorescenza (IF) siano percentualmente diversi a seconda che si utilizzi la metodica diretta (IFD) o quella indiretta (IFI) e varino nelle diverse casistiche.

Caratteristico appare, con la IFD il reperto di notevoli depositi omogenei e lineari di C3 lungo la membrana basale (MB) dermo-epidermica in biopsie di cute sana e perilesionale (6). Concomitante è il reperto di IgG, in particolare tali anticorpi anti-MB sono diretti contro antigeni della lamina lucida e si ritrovano ad essa legati (2).

Gli studi con la IFI fanno offerto la possibilità di evidenziare nel siero il cosidetto «fattore HG». Tale fattore, una IgG con alta capacità legante il «Complemento», si riscontra piuttosto incostantemente, probabilmente perchè presente in concentrazioni sieriche tanto basse da non essere evidenziate dalle comuni tecniche di IFI (6).

È da dire che il ruolo patogenetico di tale immunoglobulina resta ancora mal definito; infatti non sembra esserci relazione tra il titolo del «fattore HG» e l'attività della malattia (3, 9, 10) e risulta di difficile interpretazione il dato della scarsa incidenza di lesioni bollose nei neonati.

Vi sono dati, basati sullo studio degli antigeni HLA (3, 5) che permettono di concludere che l'HG interessi donne geneticamente predisposte a malattie immunitarie. La predisposizione è testimoniata dalla maggior frequenza con la quale si riscontra in queste pazienti, tra gli altri antigeni, l'HLA-DR 3, spesso associato col DR 4. La presenza di tali antigeni conferirebbe un'aumentata capacità di reazioni immuni ed una peculiare suscettibilità verso malattie auto-immuni. L'HG potrebbe essere in qualche modo correlato anche all'esposizione ad antigeni del partner trasmessi o pur meno al feto. Resta peraltro oscuro quale possa essere l'induttore antigenico della malattia e si può solo presumere che esso condivida determinanti antigenici con componenti della MB della cute.

Per ora almeno, anche il possibile ruolo patogenetico degli anticorpi anti-HLA (citotossici e non-citotossici) rilevati nelle pazienti affette da HG resta speculativo (5).

Vari aspetti del decorso di questa malattia ed il suo recidivare in successive gravidanze (con l'esclusione di casi veramente eccezionali) (3) od in seguito all'assunzione di associazioni estro-progestiniche sottolineano l'influenza di fattori ormonali sulle manifestazioni cliniche (3, 9). In particolare l'induzione di peggioramenti sarebbe da imputare agli estrogeni (3), per quanto altri autori ritengano che tale ruolo sia svolto dai progestinici (9). L'allattamento al seno ed in particolare la prolattina vengono considerati fattori esacerbanti da Bazex e Coll. (17, mentre Holmes e Coll. (3) non concordano con tale esperienza.

La prognosi dell'HG può considerarsi buona per la gestante (9), pur essendo possibili infezioni secondarie, esito delle lesioni in transitorie ipercromie (e solo raramente in cicatrici da escoriazioni profonde), esacerbazioni nel post-partum e nuove eruzioni correlate con i successivi primi cicli mestruali (6, 10).

Pareri discordi sono stati espressi per la prognosi fetale: la prematurità fetale ed i nati morti sarebbero aumentati secondo alcuni (6, 10), mentre altri (9) non ritengono vi siano prove in merito. In un recente studio (4) Holmes e Black affermano che lesioni bollose nei neonati sono state osservate nel 2% dei loro casi e, citati i diversi pareri di

altri autori, concludono un pò genericamente e confusamente per una prognosi a rischio essendo maggiore la possibilità di mortalità e patologie neonatali in relazione alla maggiore incidenza di immaturità. Anche la predisposizione materna ad altre patologie autoimmuni costituirebbe fattore di rischio per il neonato. Sottolineano, infine, che non è possibile prevedere quali gravidanze siano maggiormente a rischio poichè la nascita di immaturi non risulta correlata con la gravità o l'insorgenza precoce della malattia e neppure con l'eventuale terapia con steroidi per via sistemica.

L'insufficienza surrenalica dei neonati è evenienza da considerare solo se la madre ha assunto alte dosi di steroidi e per lungo tempo (6).

La terapia, che deve mirare a sopprimere la formazione di bolle ed alleviare il prurito, va attentamente definita per ciascun caso (6). Si ritiene (10) che gli steroidi per via sistemica siano il solo rimedio davvero efficace, utilizzando dosi di 20-40 mg di prendnisone, al di o dosi equivalenti di altri steroidi. Gli steroidi sistemici vanno comunque usati con prudenza (9); peraltro in occasione delle esacerbazioni del post-partum e mestruali può divenire necessario un incremento della dose di steroide ed anche la somministrazione di immunodepressori come l'azatioprina (6, 10).

L'efficacia degli antiistamici contro il prurito dell'HG viene negata da Sneddon (9), in ogni caso sarà ovvia la scelta di una molecola, quale la clorfenamina maleato (8), che non esponga a rischio di danni il feto.

In conclusione l'HG o PG resta una malattia che, come molte altre correlate ad alterazioni del sistema immunitario, nega ancora agli studiosi la possibilità di una precisa definizione etiopatogenetica e pone al medico notevoli problemi diagnostici, terapeutici ed etici.

BIBLIOGRAFIA

1. Bazex J., Boubes A., Peyrot J., Oksman F., Parant M., Boulard C., Bazex A.: *Herpes gestationis et prolactine.* Ann. Dermatol. Venereol. (Paris), 108, 173-174, 1981.
2. Gammon W.R., Briggaman R.A., Inman A.0., Queen L.L., Wheeler C.E.: *Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immuno-fluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin.* J. Invest. Dermatol., 82, 139-144, 1984.

3. Holmes R.C., Black M.M., Jurecka W., Dann J., James D.C.O., Timlin D., Bhogal B.: Clues to the aetiology and pathogenesis of herpes gestationis. Brit. J. Dermatol., 109, 131-139, 1983.
4. Holmes R.C., Black M.M.: *The fetal prognosis in pemphigoid gestationis (herpes gestationis).* Brit. J. Dermatol., 110, 67-72, 1984.
5. Karvonen J., Ilonen J., Reunala T., Tiilikainen A.: *Immunity in herpes gestationis: inhibition of mixed lymphocyte culture by patients' sera.* Brit. J. Dermatol., 111, 183-189, 1984.
6. Katz S.I., Provost T.T.: *Herpes Gestationis, in: Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K., Freedberg I. M., Austen F.K. (Eds.): Dermatology in General Medicine,* Second Edition, Chap. 41, pp. 324-326. McGraw-Hill Book Co. - New York - 1979.
7. Kolodny R.G.: *Herpes Gestationis - a new assessment of incidence, diagnosis and fetal prognosis.* Am. J. Obstet. Gynecol., 104, 39-45, 1969.
8. Onnis A., Grella P.: *Farmaci in Gravidanza.* Piccin Editore - Padova - 1986.
9. Sneddon I.B.: *Bullous Eruptions, in:* Rook A., Wilkinson D.S., Ebling F.J.G. (Eds.): *Textbook of Dermatology, Third Edition, Vol. II, Chap. 42, pp. 1474-1476.* Blackwell Scientific Publications -Oxford - 1979.
10. Scoggins R.B.: *Skin changes and diseases in pregnancy, in: Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K., Freedberg I.M..* Austen F.K. (Eds.): Dermatology In General Medicine, Second Edition, Chap. 136, pp. 1364-1366.

R. DAMONE, M. MUSCILLO, C. BASILE, P. BONITO
R. STIGLIANI, A. VITA, G. VITA.
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Divisione di Urologia: Primario Dott. R. VITA

IMPIEGO DELLA ADRIAMICINA NELLA PROFILASSI DELLE RECIDIVE IN 95 PAZIENTI SOTTOPOSTI AD EFG, TUR, TVR PER NEOPLASIE VESCICALI NON INFILTRANTI LA PARETE. RISULTATI PRELIMINARI

INTRODUZIONE

Negli ultimi tempi molta attenzione è stata dedicata alla chemioterapia topica, come strategia terapeutica e profilattica nel trattamento delle lesioni neoplastiche limitate agli strati superficiali della parete vescicale; considerando soprattutto l'elevata incidenza di recidiva neoplasia in quei pazienti affetti da tumore vescicale in stadio Ta-T1 (1°, II°, III° Frk) non sono stati sottoposti ad alcun trattamento dopo EFG, TUR, RTV.

Tra gli studi più significativi compiuti in questa direzione è opportuno ricordare quello compiuto dal Gruppo Urologico dell'EORTC, costituito da 20 istituti urologici in 6 nazioni europee e che è durato dal 1975 al 1978 (1) e dal 1979 lo stesso di studio ha attivato tra gli altri, uno studio randomizzato definito» «Protocollo Blinst-Bladder Instillation».

Diverse ipotesi sono state avanzate circa la patogenesi delle recidive delle neoplasie vescicali:

- I tumori uroteliali possono essere considerati come manifestazioni di un disordine anaplastico dell'urotelio in toto;
- Le recidive possono essere dovute all'impianto su mucosa sana di cellule neoplastiche staccatesi dalla primitiva neoplasia nel corso dell'intervento endoscopico di resezione;
- Ruolo patogenetico svolto da una irritazione cronica della mucosa ad opera di un ristagno urinario, o di calcolosi;
- La causa delle recidive può risiedere nella completa escissione del tumore originario.

MATERIALI E METODI

Lo studio riguarda 95 pazienti trattati con Adriamicina mediante instillazioni vescicali dopo trattamento con EFG, TUR, RTV, per neoplasie vescicali di stadio Ta-T1a+T1b (I°, II°, III° Frk) presso la Divisione di Urologia dell'Ospedale S. Carlo di Pz diretta dal Dott. Vita Raffaele. È necessario sottolineare che la diagnosi istologica, che scaturische dall'esame di piccoli frammenti della neoplasia prelevati per via endoscopica, dai quali non è possibile trarre informazioni sulla infiltrazione o meno della base di impianto del tumore, viene espressa in gradi Franksson dal Servizio di Anatomia Patologica dell'Ospedale San Carlo di Potenza.

Come viene ribadito da molti autori è possibile la conversione dei primi tre gradi della classificazione di Franksson negli stadi Ta, T1a, T1b del sistema di classificazione TNM.

Questa possibilità di conversione permette di confrontare i risultati della nostra esperienza con altri studi analoghi.

L'Adriamicina è un antibiotico glicosidico appartenente a un sottogruppo delle antracicline; la sua attività biologica è correlata alla carità di legarsi specificamente al DNA interferendo con i processi di trascrizione e di duplicazione.

SCHEMA DI TRATTAMENTO USATO

- Sono stati impiegati 50 mg di farmaco, diluiti in 50 cc di soluzione fisiologica;
- è stata effettuata una instillazione ogni 7 giorni per il primo mese successivo all'intervento endoscopico;
- successivamente una installazione al mese per un anno;
- controllo cistoscopico ogni tre mesi per il primo anno;
- controlli ematochimici: emocromo con formula, piastrine, transaminasi, esame urine, urinocultura (ad intervalli bimensili).

Il trattamento non è mai iniziato prima di un mese dall'intervento per evitare l'insorgenza di «cistiti chimiche» che in genere inducono alla sospensione del trattamento stesso.

Il follow up di questi 95 pazienti è durato 12 mesi.

Durante lo stesso periodo di tempo abbiamo avuto l'opportunità di controllare 25 pazienti che per imprecisati motivi non si sono sottoposti al trattamento chemioterapico locale.

RISULTATI

TAB. 1 - SUDDIVISIONE ISTOPATOLOGICA DEI CASI TRATTATI E NON TRATTATI.

	Ta 1° FRK	T1a 2° FK	T1b 3° FRK	
N. casi trattati	10	58	27	Tot. 95
N. casi non trattati	/	13	12	Tot. 25

TAB. 2 - FOLLOW UP CLINICO DEI PAZIENTI TRATTATI CON ADRIAMICINA (PER 12 MESI)

	3° Mese Recidive	6° Mese Recidive	9° Mese Recidive	12° Mese Recidive	%
I° Frk Ta - N. 10	/	/	2	1	30%
II° Frk T1a - N. 58	/	/	3	13	27,58%
III° T1b - N. 27	/	/	5	4	33,33%
Tot. N. 95		10	18	29,47%	

TAB. 3 - CASI NON TRATTATI E SOTTOPOSTI IRREGOLARMENTE A CONTROLLI CLINICO STRUMENTALI

	3° Mese Recidive	6° Mese Recidive	9° Mese Recidive	12° Mese Recidive	%
II° Frk Ta - N. 13	6	/	/	/	46%
I° Frk T1a - N. 12	9	/	/	/	75%
Tot. N. 25	15				60%

TAB. 4 - TOLLERABILITÀ ALL'ADRIAMICINA:

- Bruciori 10
- Ematuria /
- Cistite chimica 4
- Alterazioni crasi ematica /
- Rush-cutaneo /

Nel Follow Up di 12 mesi dei 95 pazienti che hanno regolarmente praticato le instillazioni endovescicali, e con altrettanto regolarità si sono sottoposti al controllo endoscopico, abbiamo registrato 28 recidive neoplastiche vescicali pari al 29,47% dei casi trattati, di cui 3 appartenenti alla categoria I° Frk-Ta verificate al 3° e 4° controllo endoscopico; 16 appartenenti alla categoria II° Frk-T1a di cui 3 verificate al 3° controllo endoscopico, e 13 al 4° controllo endoscopico; 9 appartenenti alla categoria T1b-III° Frk di cui 5 verificate al 3° e 4 verificate al 4° controllo endoscopico.

Mediamente tutti i pazienti trattati con chemioterapia endovescicale sono rimasti liberi da recidiva per un periodo di 8,5 mesi, risultato che ben si accorda con quanto hanno verificato in numerosi studi Pavone-Macaluso, e Schulmann (2, 3).

È da sottolineare che le neoplasie recidivanti si sono presentate, da un punto di vista istopatologico, più indifferenziate di quanto lo fossero in precedenza.

Nel gruppo dei 25 pazienti non trattati si sono verificate 15 recidive, pari al 60%, tutte entro il primo trimestre dall'intervento; successivamente questi pazienti si sono sottoposti al ciclo di instillazione endovescicale.

CONCLUSIONI

In base alla nostra esperienza possiamo trarre alcune considerazioni:

- la bassissima incidenza di effetti collaterali rende l'Adriamicina per via endovescicale adoperabile in tutte le situazioni.
- In nessun caso si sono verificate alterazioni della crasi ematica.
- I 4 casi di cistite chimica osservati sono probabilmente da imputare ad una patologia del collo vescicale che non permetteva un normale svuotamento della vescica.
- A ragione possiamo affermare che la chemioterapia endovescicale con Adriamicina rappresenta un utile strumento terapeutico e profilattico nelle neoplasie vescicali non infiltranti la parete, da praticare come supporto alla EFG, TUR, RTV, in quanto può ridurre il numero, la frequenza e le dimensioni delle recidive.

BIBLIOGRAFIA

1. EORTC Urological Group: *Adjuvant therapy of T1 Bladder Carcinoma: prelyminary results of an EORTC Randomized Study. In: Bladder Tumours and Other topics in Urological Oncology*, pag. 347. Plenum Press, New York - London 1980.
2. Pavone - Macaluso M.: *Intravescical treatment of superficial (T1) urinary bladder tumours. A Review of 15 years experience. In: Who Collaboratoring Center of Urinary Bladder Cancer.* Diagnostic and Treatment of Superficial Bladder Tumours, pag. 21. Montedison Lakemadel AB, Stockolm 1979.
3. Pavone - Maculoso M., Ingargiola G.B.: *Local chemioterapy in bladder cancer treatment.* Oncl.; 37, Suppl. 1, 71, 1980.

R. DAMONE*, M. MUSCILLO*, R. MAGLIETTA**, D. DE SANCTIS**
M. PIZZUTI***, D. BILANCIA***, F. RICCIUTI***, G. ADURNO****
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
**Divisione Urologia*
***Servizio Anatomia Patologica*
****Servizio Ematologia*
*****Divisione Chirurgia II*

PROPOSTA DI UN REGISTRO TUMORI OSPEDALIERO PER LA REGIONE BASILICATA

PREMESSA

Nella Regione Basilicata, come nel resto d'Italia, durante gli ultimi decenni si è verificata una profonfa trasformazione del quadro nosografico e quindi delle cause di morte: infatti si è assistito da un lato al calo del numero dei morti per malattie infettive e parassitarie che sono responsabili di circa lo 0,6% di tutte le morti, e ad un incremento delle morti per affezioni del sistema cardiocircolatorio (53,1%) e dei morti per tumori (17,7%).

Quindi è opportuno far riferimento alla tabella sottostante in cui sono riportati i numeri assoluti dei morti per tumori dal 1969 al 1978 nelle due province della regione Basilicata per avere una idea delle dimensioni di questa patologia e della necessità di attrezzarsi a tutti i livelli per porterla «combattere» adeguatamente.

I dati sono stati estratti dagli Annuari di Statistiche Sanitarie pubblicati dall'ISTAT.

		M	F		M	F	TOTALE
1969	MT	117	80	PZ	245	178	620
1970	»	92	104	»	245	222	663
1971	»	100	97	»	245	225	667
1972	»	107	80	»	262	225	674
1973	»	118	104	»	259	214	695
1974	»	131	88	»	281	223	723
1975	»	126	91	»	250	211	678
1976	»	151	84	»	266	228	729
1977	»	147	93	»	271	207	718
1978	»	141	111	»	308	213	773

È opportuno che questi dati offrono un quadro della situazione «per difetto» in quanto è noto a tutti gli operatori sanitari che la compilazione della scheda di morte non sempre riporta correttamente la causa iniziale, la intermedia, e la causa finale di morte.

Registro Tumori: Definizione.

Definiamo «registrazione» il procedimento di raccolta sistematica e continua di alcune informazioni su tutti i casi notificabili di malattie, nel nostro caso le malattie neoplastiche.

Un registro Tumori deve avere i seguenti requisiti:

- è finalizzato principalmente a distiguere nuovi casi di tumori (detti di incidenza) da quelli sorti in precedenza (detti «di prevalenza»);
- esso non deve raccogliere il massimo numero possibile di informazioni su di un caso, ma solo alcune di queste: la registrazione deve, cioè, essere finalizzata.
- rispetto alla propria base operativa (area geografica definita o ospedale) è compito del registro raccogliere informazini su tutti i casi pertinenti, allo scopo di avere una informazione non selezionata, in modo da poter operare il trasferimento dei dati del registro all'interno dell'universo da cui sono estratti i casi;
- l'ultimo problema/requisito di un registro è di operare su entità notificabili.

A seconda dell'ambito in cui si opera, si distinguono: un registro tumori ospedaliero e un registro tumori di popolazione. Non sono da cosiderare entità diverse tra di loro, ma come due momenti successivi di uno stesso progetto epidemiologico. (Tab. 1).

REGISTRO TUMORI OSPEDALIERO DELLA BASILICATA

Il nostro progetto individua il R.T. come uno strumento epidemiologico che prevede uno stretto rapporto di collaborazione con i servizi

clinici ed anatomo-patologi in particolare, e con i medici di base della nostra regione.

I tempi di realizzazione del progetto saranno scaglionati: difatti nel nostro caso, appunto, si prevede una prima fase di «registrazione» dei casi di tumore maligno che colpiscono la popolazione residente dei comuni appartenenti alla USL 2, per passare in un secondo momento all'intera Provincia e poi alla Regione.

Questa gradualità operativa è giustificata dalla necessità di risolvere, da parte del gruppo coordinatore, i problemi di tipo prettamente organizzativo (allocazione della sede, sensibilizzazione degli operatori sanitari, attivazione di un circuito informativo, organizzazione dell'archivio, etc.).

TAB 1

Caratteristiche	RTO	RTC
Interesse primario	Il paziente	La comunità
Dimensioni del problema	N. diagnosi e trattamento per anno; frequenze dei sottotipi	Incidenze e mortalità sopravvivenze
Contributi: - al trattamento del paziente	Follow Up attivo; Continuità del rapporto tra medico e paziente; Descrizione dello stadio alla diagnosi;	Valutazione obbiettiva e non selezionata delle sopravvivenze;
- Alla Ricerca	Clinica per la valutazione della terapia. Formulazioni ipotesi eziologiche. Sviluppo delle classificazioni	Studi epid. Analitica
- Prevenzione e Sanità pubblica	Identificazione dei gruppi a rischio; Valutazione qualità assistenza. Aiuto per pianificare la risorse	Valutazione interventi diagnosi precoce

IL FUNZIONAMENTO DEL R.T.B.

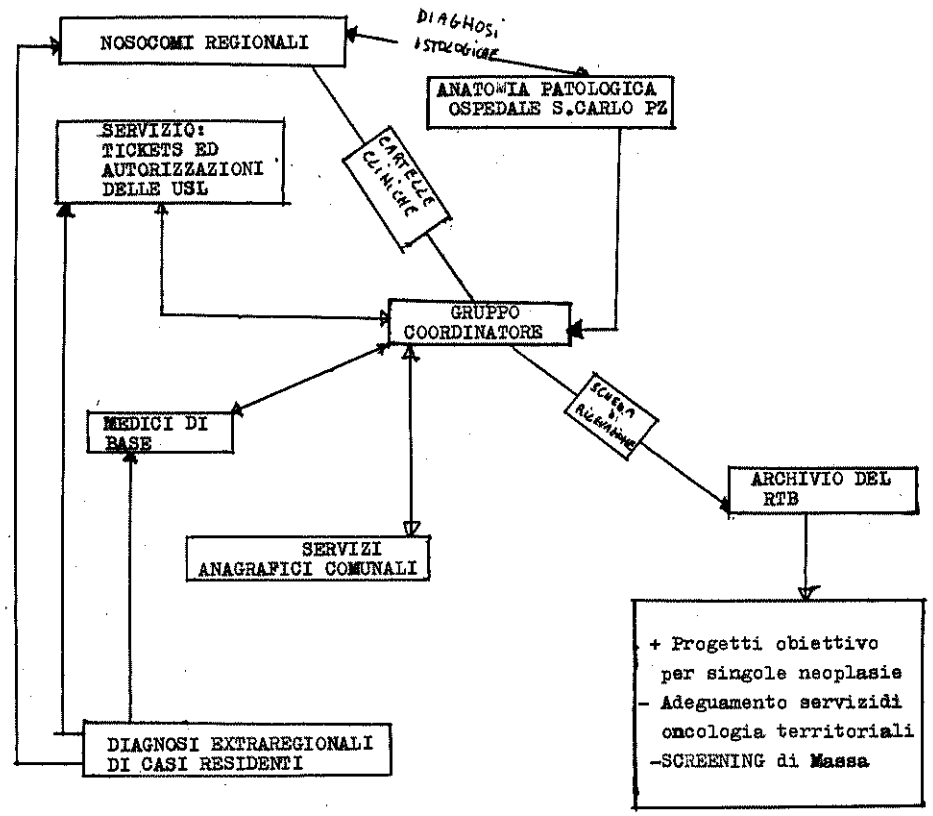
Il punto centrale e nevralgico del flusso informativo che riguarda il nostro progetto di R.T.B. è rappresentato dal Servizio di Anatomia Patologica dell'Ospedale San Carlo di Potenza, cui fanno riferimento tutti gli altri nosocomi regionali.

L'iter procedurale è il seguente:

- Scheda Referto anatomo-patologico che riguarda questi dati: età, sesso, residenza, reparto ospedaliero di provenienza, a volte la professione, diagnosi di natura e di sede della neoplasia.

- Si risale in questo modo ai vari nosocomi regionali per attingere dati anamnestici, clinici, diagnostici, terapeutici, che vengono riportati sulla scheda di rilevazione (Fig. 1).

FIG. 1 - SCHEMA DEL FLUSSO INFORMATIVO DEL R.T.B.



- Per evitare i cosidetti «doppioni» e per migliorare il tipo di informazioni è necessaria e fondamentale la collaborazione dei medici di base per la segnalazione delle diagnosi non effettuate in sede ed inoltre quella dell'Ufficio Autorizzazioni per le presentazioni sanitarie extraregionali e dell'Ufficio Concessioni esenzioni dati tickets delle USL.
- Verifica della residenza al momento della diagnosi, al fine di essere certi che il «caso» concerne la popolazione residente ricorrendo se necessario alle informazioni degli uffici anagrafici comunali.
- I medici di base avranno un ruolo importante nel segnalare al R.T.B. informazioni sullo stato di salute, e sulla regolarità dei controlli clinici periodici effettuati dai pazienti.

Quindi è compito del Gruppo Coordinatore del Progetto del R.T.B., una volta acquisita la segnalazione di un nuovo caso di tumore maligno, dare gli inputs necessari al flusso informativo discusso. Gli scopi del R.T.B. sono:

- valutazione della incidenza e della mortalità totale, e delle singole forme tumorali, seguendone l'andamento nel tempo e confrontandole con quelle di altre popolazioni;
- individuazione dei fattori di rischio e di eventuali sottogruppi con incidenza e mortalità diverse;
- contributo alla conoscenza della storia naturale della malattia;
- valutazione della sopravvivenza anche in relazione allo sviluppo delle metodiche diagnostico-terapeutiche e di programmi di screening.

Per dare una base alla proposta del R.T.B. il Gruppo Coordinatore ha provveduto alla raccolta dei dati riguardanti: «le diagnosi di tumori maligni effettuate presso il Servizio di Anatomia Patologica dell'Ospedale San Carlo di Potenza nel periodo 1980-1985 classificate per età, sesso, residenza, organo colpito»; tali dati sono in via di elaborazione.

Si ritiene opportuno sperimentare la metodologia proposta per il semestre 1/1/87 - 1/7/87 anche per la messa a punto della scheda di rilevazione e delle procedure operative.

Il Gruppo Coordinatore è in contatto con il Prof. Lorenzo Gafà, direttore del Registro Tumori di Ragusa, e con il Dr. Roberto Zanetti, del R.T. del Piemonte e della Valle d'Aosta, che hanno espresso disponibilità alla collaborazione.

R.T.L. Scheda di Registrazione n.....

Nome..... nato il ..... a..... sesso.....

Residenza..... via..... Tel..... Stato Civ.....

Professione..... da anni..... luogo di lavoro.....

Professione precedente..... per anni..... luogo.....

Familiarità..... se sì.....

Fumo..... se sì..... da anni..... in precedenza.....

Alcool..... se sì..... da anni..... in precedenza.....

Gravidanze..... menarca..... primo parto..... menopausa.....

DIAGNOSI

Sintomi..... di organo..... generali.....

data primi sintomi..... data diagnosi.....

altra presentazione..... Metodica diagnostica.....

Esami praticati in precedenza..... se sì.....

Referto istologico _____ n.....del.....

citologico _____ n.....del.....

CLASSIFICAZIONE

Sede primitiva..... istologia.....

codice..... Stadio: T.N.M..... altro.....

TERAPIA

Tipo..... schema..... intento.....

Variazioni terapia: data..... tipo..... schema.....

data..... tipo..... schema.....

stop terapia..... ripresa..... tipo..... Morte.....

R.T.L. - COMPILAZIONE DELLA SCHEDA DI REGISTRAZIONE

Nella prima parte vanno riportati, oltre ai dati anagrafici, indicazioni su eventuali fattori di rischio: professione attuale e precedente (specificando la durata ed il luogo di lavoro), eventuale familiarità per tumori, quantità di fumo ed alcool consumati alla diagnosi ed in precedenza, gravidanze ed età in cui si sono avuti menarca, primo parto e menopausa.

Nella seconda parte bisogna indicare la presenza o meno di sintomi, specificandone il tipo e la data di comparsa, l'eventuale altra modalità di presentazione (screening di massa, autoesame, esami di routine), la metodica diagnostica usata (radiologica, ematologica, chirurgica, isotopica, istologica, citologica, autoptica) e, se possibile, gli eventuali esami praticati in precedenza su organi ed apparati attualmente interessati.

Nella terza parte si indicano la sede ed il tipo istologico, il numero di codice, lo stadio a proposito del quale va specificata la classificazione usata.

Nella quarta parte si indica la terapia: tipo (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia, isotopi radioattivi), schema impiegato e finalità (radicali o palliative) in prima battuta e nelle fasi successive.

D.P. DE SANCTIS, R. MAGLIETTA, G.A.C. VITA
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Presidio Ospedaliero di Potenza
Servizio di Anatomia Patologica e Citodiagnostica

RUOLO DELL'IMMUNOISTOCHIMICA NELLE NEOPLASIE PROSTATICHE

SOMMARIO

Sono stati studiati ventidue casi di patologia prostatica (11 iperplasie, 9 carcinomi e 2 metastasi) con la metodica dell'immunoperossidasi per evidenziare la fosfatasi acida specifica prostatica (SPAP) e l'antigene prostatico specifico (PSA).

Lo studio di tale metodica si è dimostrato utile per definire la origine prostatica di tumori che si presentavano come metastasi a partenza occulta.

Parole chiavi: immunoistochimica, fosfatasi acida specifica prostatica, antigene prostatico specifico.

INTRODUZIONE

La diagnosi istologica del cancro prostatico, in genere, si presenta agevole. Dove spesso il problema diagnostico si crea, causando non

poche difficoltà nell'interpretazione morfologica dei preparati, è in quei casi in cui il cancro prostatico interessa strutture adiacenti, come la vescica, o in caso di metastasi a distanza. In tali situazioni si è trovato utile applicare tecniche di immunoistochimica che danno la possibilità di mettere in evidenza la presenza di markers specifici prostatici su sezioni istologiche.

Il loro utilizzo può risultare risolutivo ai fini di una diagnosi di certezza, con conseguente approccio terapeutico corretto.

Diversi autori, in questi ultimi anni, utilizzando prostate normali e patologiche, hanno studiato e messo in evidenza l'isoenzima specifico della fosfatasi acida prostatica (SPAP) ed un antigene prostatico (PSA) non correlato ad attività enzimatiche.

Uno studio diretto ed interessante di questi marcatori (SPAP e PSA) è stato effettuato indagando su 20 biopsie contenenti tessuto prostatico, più altre 2 di cui una su linfonodo ed una su tessuto vescicale, utilizzando la tecnica dell'immuno perossidasi su sezioni in paraffina.

MATERIALI E METODI

Il materiale era costituito da 22 biopsie di cui 20 prostatiche, 1 vescicale e 1 linfonodale. I casi comprendevano 11 iperplasie, 9 carcinomi della prostata, un carcinoma della prostata infiltrante la vescica ed una metastasi prostatica ad un linfonodo latero-cervicale.

Il materiale è stato fissato in formalina al 10% per 48 ore, incluso in paraffina secondo i metodi tradizionali.

Le sezioni istologiche di 5 micron circa, sono state sparaffinate in xilolo, quindi portate in alcool a 100° e scala discendente degli alcool, quindi in PBS.

Sono stati utilizati Kit Istoset Ortho in commercio, con il metodo PAP, per l'evidenzazione di SPAP e PSA. (Fig. 1 e 2).

Per ogni caso è stato effettuato un controllo negativo, utilizzando una sezione uguale in cui l'anticorpo anti-PSA ed anti-SPAP è stato sostituito con PBS.

Il controllo positivo è stato effettuato su ghiandole prostatiche normali. Controlli di specificità sono stati effettuati su vari organi normali e neoplastici.

Nella valutazione della positività si è tenuto conto se essa interessava intensamente il preparato esaminato (positività diffusa) o solo piccole aree (positività focale).

In via approssimativa si è cercato di calcolare anche la positività in percentuale della varie cellule in tutto il preparato.

FIG. 1 - PROSTATA. PARTICOLARE DELLE GHIANDOLE PROSTATICHE. IL CITOPLASMA DELLE CELLULE PROSTATICHE PRESENTA DIFFUSA POSITIVITÀ AL SPAP. (400X)

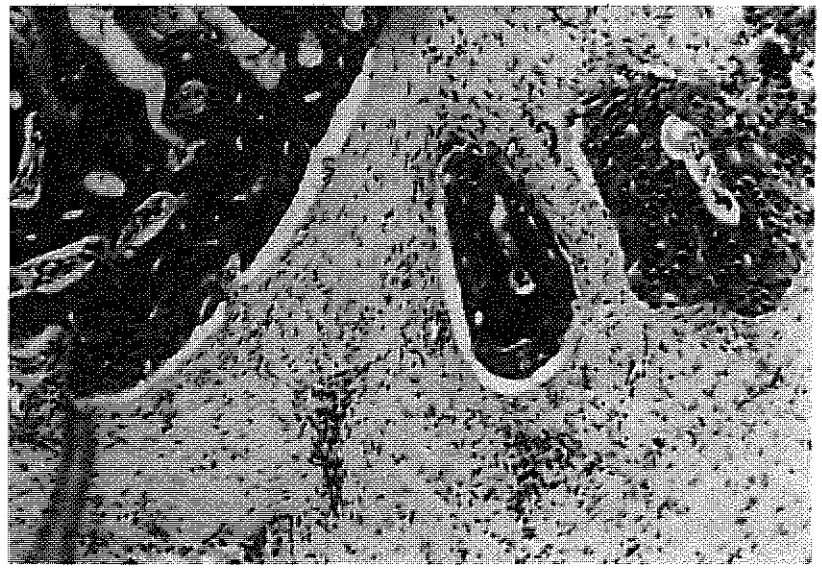


FIG. 2 - TESSUTO PROSTATICO. DIVERSE GHIANDOLE PROSTATICHE CON MARCATA POSITIVITÀ AL PSA (250X)

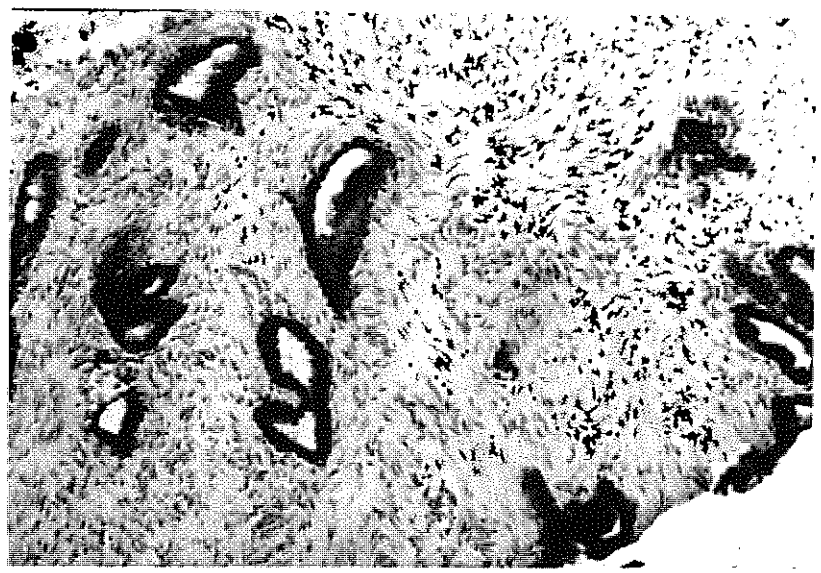
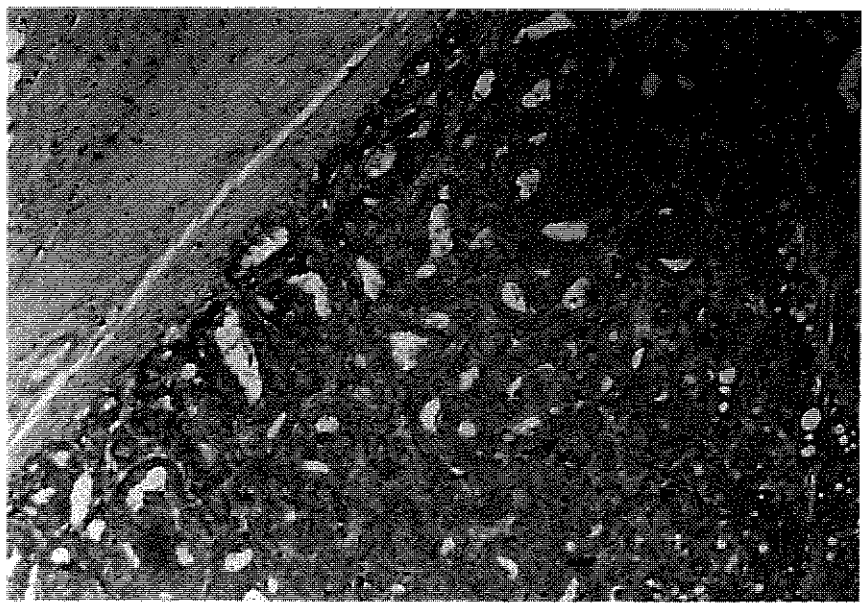


FIG. 3 - TESSUTO VESCICALE. GHIANDOLE PROSTATICHE INFILTRANTI LA VESCICA. MARCATA POSITIVITÀ AL PSA. (400X).

FIG. 4 - LINFONODO. DIFFUSIONE METASTATICA DI ADENOCARCINOMA PROSTATICO. LA CONFERMA DIAGNOSTICA È DATA DALLA DIFFUSA POSITIVITÀ AL SPAP. (250).



RISULTATI

Nei 9 casi di cancro si è osservata una positività costante per quanto riguarda lo SPAP e 8 casi per il PSA.

La positività diffusa è meno marcata rispetto alle ghiandole normali; mentre per le singole cellule tale dato non è valido, perchè la percentuale di cellule positive varia da caso a caso ed anche nell'ambito dello stesso tumore.

Negli 11 casi di iperplasia vi è stata una costante positività delle cellule ghiandolari per i due markers. Anche qui la intensità della positività varia da zona a zona, con prevalenza delle aree con rivestimento epiteliale cilindrico o quelle a rivestimento cubico.

Le aree di metaplasia squamosa, occasionalmente presenti, erano sempre negative per entrambi i markers.

Per gli altri due casi (linfonodo e vescica) si è ritenuto opportuno ricercare tali markers per la difficoltà diagnostica morfologica presente. Nel caso della biopsia vescicale (Fig. 3) vi era un forte dubbio sulla primitività o meno della neoplasia, mentre per il linfonodo (Fig. 4) l'aspetto ghiandolare diffuso poneva il problema della diagnosi differenziale con diverse altre neoplasie.

In entrambi i casi la ricerca di tali markers risultava positiva, con positività sia diffusa che focale marcata ed agevolmente orientava per una diagnosi di tumore maligno prostatico, con conseguente approccio terapeutico corretto.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Una breve discussione sui risultati ottenuti va fatta per sottolineare il ruolo e l'importanza che vengono ad assumere le nuove metodiche come ausilio per una definizione diagnostica più approfondita.

Infatti, non tanto è da considerare la positività ottenuta per tali markers nelle biopsie prostatiche, in cui la diagnosi istologica era già ben definita, ma il fatto più di rilievo è la possibilità di dimostrare l'origine prostatica di una neoplasia, utilizzando uno dei due markers studiati, possibilità che aumenta se si utilizzano entrambi.

BIBLIOGRAFIA

1. Barnes G. W., Soanes W. A., Mamrod L. et. all.: *Immunologic properties of human prostatic fluid.* J. Lab. Clin. Med. 61: 578-591. 1963.
2. Bentz M. S., Cohen C., Demers L. M., Budgeon L. R.: *Immunohistochemical acid phosphatase and tumor grade in prostatic carcinoma.* Arch. Pathol. Lab. Med. 106, 476-480. 1982.
3. Bonetti F., Pisa R., Chilosi M., Lodolo G., Menestrina F., Zamboni G., Pea M.: *Indentificazione immunoistochimica della fosfatasi specifica prostatica e dell'antigene specifico prostatico nei tumori prostatici.* Pathologica, 75, 789-795, 1983.
4. Brawn P. N., Ayala A. G., Von Eschenbach A. C., Hussey D. H., Johnson D. E.: *Histologic grading study of prostatic adenocarcinoma: the development of a new system and comparison with other methods.* A preliminary study. Cancer 49, 525-532, 1982.
5. Burns J.: *Prostatic acid phosphatase in tissue sections revealed by the unlabelled antibody peroxidase-antiperoxidase method.* Biomedicine, 27, 7-10, 1977.
6. Butler J.J., Howe C. D. and Johnson D. E.: *Enlargement of the supraclavicular lynphonodes as the initial sign of prostatic carcinoma.* Cancer, 27: 1055-1063, 1971.
7. Chilosi M., Bonetti F., Iannucci A.: *On carcinogenic 3,3'-diaminobenzidine (letter).* Am. J. Clin. Pathol. 75, 638, 1981.
8. Foti A. G., Cooper J. F., Herschman H. et all.: *Detection of prostatic cancer by solid-phase radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase.* N. Engl. J. Med. 297; 1357-1361. 1977.
9. Jobsis A. C., De Vries G. P., Anholt R. R. H., Sanders G. T. B.: *Demostration of the prostatic origin of metastates. An immunohistochemical method for formalin-fixed embedded tissue.* Cancer 41, 1788-1793, 1978.
10. Li C. Y., Lam W. K. W., Yam L. T.:*Immunohistochemical diagnosis of prostatic cancer with metastasis.* Cancer 46, 706-712, 1980.
11. Mukai K., Rosai J.: *Applications of immunoperoxidase techniques in surgical pathology.* Progress in surgical pathology, 3:15-49, 1985.
12. Nadji M; Tubei S. Z., Castro A., Chu M., Murphy G. P., Wang M. C., Morales A. R.: *Prostatic specific antigen. An immunohistologic marker for prostatic neoplasma.* Cancer, 48, 1229-1232. 1981.

13. Nadji M., Tabei S.E., Castro A., Chu M., Morales A.R.: *Prostatic origin of tumors. An immunohitochemical study.* Am. J. Clin. Pathol. 73, 735-739, 1980.
14. Nystrom J.S., Weiner J.M., Wolf R.M. et al.: *Identyfyng the primary site in metastatic cancer of unknowon origin.* Jama 241:459, 1977.
15. Pepsidero L.D., Kuriyama M., Wang M.C., Horoszewicz J., Leong S.S., Valenzuela L., Murphy G.P., Chu T.M.: *Prostate antigen: a marker for human prostate epithelial cells.* J.N.C.I. 66, 37-42, 1981.
16. Stein B.S., Petersen R.O., Vangore S., Kendal A.R.: *Immunoperoxidase localization of prostate-specific antigen.* Am. J. Surg. Pathol. 6, 553-557, 1982.
17. Sternberg L.A.: *Immunocytochemistry.* Englewood Cliffs, N.J., 1974.
18. Wang M.C. et al.: *Purification of a human prostatic specific antigen.* Invest. Urol. 17, 159-168, 1979.

D.P. De Sanctis, R. Maglietta, E. Ferri, A. Ferri, G.A.C. Vita
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Presidio Ospedaliero di Potenza
Servizio di Anatomia Patologica e Citodiagnostica

ECHINOCOCCOSI OSSEA SECONDARIA DIAGNOSTICATA CON L'ESAME CITOLOGICO

RIASSUNTO

Un caso di echinococcosi secondaria è stato diagnosticato con l'esame citologico. La diagnosi definitiva è stata fatta con preparati citologici, colorati con il metodo di Papanicolaou, in cui si è repertato membrana chitinosa, cellule giganti tipo corpo estraneo ed altri elementi caratteristici.

Parole chiavi: echinococco, femore, citologia.

CASO CLINICO

M.G. di anni 49, infermiere.

Il paziente viene ricoverato per frattura del collo del femore. I suoi dati anamnestici riferiscono un precedente intervento chirurgico per cisti da echinococco.

Viene ingessato, dopo 45 giorni rientra per rimozione gesso.

Presenta una fistola secernente sulla faccia esterna della coscia al III superiore. Si dimette di sua volontà. Il giorno dopo rientra. Si eseguono esami di laboratorio che risultano nella norma. Terapia medica. La fistola presenta secrezione siero-purulenta, frammista a frustoli di tessuto. Stato febbrile. Si esegue esame culturale del pus della ferita ed antibiogramma per terapia mirata. Persiste lo stato febbrile, emotrasfusione. Nuova cisti al gluteo sx, nuova fistola sulla faccia interna coscia sx. Continua terapia. Riduzione della secrezione su fistola faccia esterna, mentre si chiude la fistola su faccia interna.

Viene eseguito agoaspirato cisti femore sx. (Es. n. 32880) Diagnosi citologica: «Echinococcosi ossea infiammata». (Reperto di membrana chitinosa, cellule giganti tipo corpo estraneo, numerosi linfociti e granulociti neutrofili, cellule istiocitarie ad attività macrofagica). (Fig. 1 e 2).

Il paziente si ricovera in ambiente specialistico.

FIG. 1 - FRAMMENTI DI MEMBRANA CHITINOSA, ELEMENTI INFIAMMATORI (LINFOCITI, GRANULOCITI, ISTOCITI) (X 100)

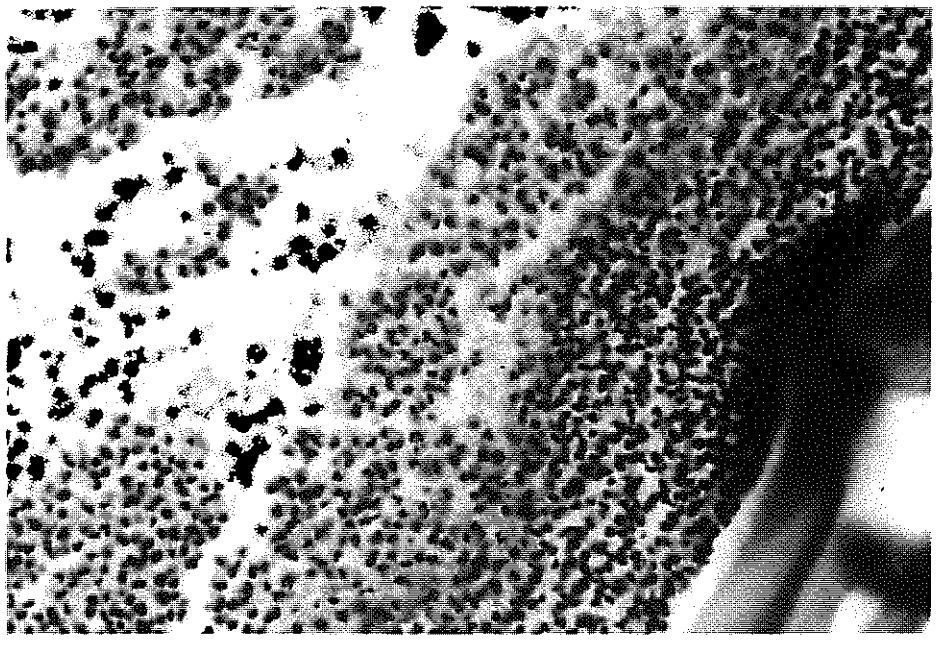
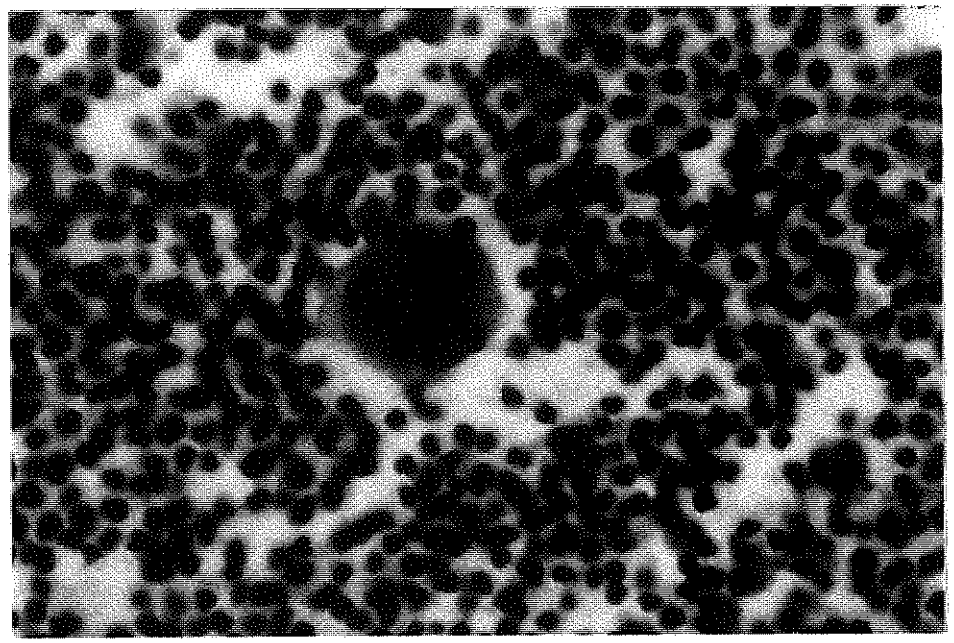


FIG. 2 - ELEMENTI INFIAMMATORI E CELLULA GIGANTE TIPO CORPO ESTRANEO (×400)



DISCUSSIONE

La diagnosi di echinococcosi ossea è spesso difficile.

Si localizza soprattutto nelle ossa spugnose, ha decorso clinico lungo, ed il primo sintomo, come nel nostro caso, può essere una frattura spontanea.

Nelle ossa si formano numerose piccole cisti per gemmazione di una cisti prinitiva con aspetti multiloculari, ciò per la resistenza del tessuto osseo che costringe il parassita ad una proliferazione per gemmazione. Nel nostro caso, infatti, la diagnosi RX è stata: «Alterazioni di struttura della cavità cotiloidea per la presenza di aree multiple che conferiscono l'aspetto di osso soffiato».

Anche a carico del collo del femore e della diafisi prossimale si apprezzano alterazioni di struttura di tipo osteolitico con aspetto a bolle di sapone.

Attorno alla cisti è frequente il reperto di tessuto di granulazione simil-tubercolare con cellule giganti da corpo estraneo.

L'esame citologico è stato essenziale nella diagnosi di questa affezione, essendovi stati repertati i frammenti di cuticola, alcune cellule giganti tipo corpo estraneo, macrofagi, rari eosinofili e rari scolici. (Fig. 1 e 2).

Tali elementi orientano senz'altro verso la diagnosi di echinococcosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen A. R., Fullmer C. D.: *Primary diagnosis of pulmonary echinococcosis by the citologic technique.* Acta Cytologica 16, 212-216, 1972.
2. Giunchi G., Sorice F.: *Malattie infettive.* Vol. II, Vallardi, Milano, 1973.
3. Lanza G.: *Anatomia Patologica Sistematica.* Piccin Editore, Padova, 1984.
4. Masayoshi Takahashi: *Atlas en couler de Cytologie du Cancer.* Vigot, Paris, 1983.
5. Poletti V., Errano P., Ferracini R. et. all.: *Un caso di echinococcosi secondaria della pleura diagnosticato con l'esame citologico.* Pathologica, 1043, 339-401, 1984.
6. Vercelli-Retta J., Manana G., Reissenweber N. J.: *The cytologic diagnosis of hydatid disease.* Acta Cytologica 26, 159-164, 1982

D. P. DE SANCTIS, R. MAGLIETTA
E. FERRI, L. GUARINO, G.A.C. VITA
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Presidio Ospedaliero di Potenza
Servizio di Anatomia Patologica e Citodiagnostica

ADENOMA CROMOFOBO DELL'IPOFISI: DIAGNOSI CITOLOGICA

SOMMARIO

Un tumore ipofisario cistico è stato indagato con l'esame citologico, effettuato sul liquido, opportunamente preparato. Dai dettagli citologici rilevati si è pervenuti ad un giudizio diagnostico di adenoma ipofisario, confermato dall'esame istologico successivo.

Parole chiave: adenoma ipofisario, citologia

CASO CLINICO

Donna di 51 anni, si ricovera presso la divisione di Neurochirurgia.

Nell'anamnesi riferisce crisi cefalalgiche da qualche anno. Nel marzo 85 lamenta parestesie II branca del trigemino dx, cui faceva seguito diploplia. Consultato un oculista, questi poneva indicazione per un ricovero ospedaliero. Successivo trasferimento in neurochirurgia.

Praticava T.A.C., con evidenziazione di: «Grossa area di disomogenea densità rotondeggiante, a partenza dalla sella, che diviene nettamente iperdensa dopo mezzo di contrasto».

Intervento chirurgico: asportazione parziale della capsula tumorale e svuotamento intracapsulare, con aspirazione di alcuni cc. di liquido giallo-citrino, che vengono subito inviati per un esame citologico di urgenza.

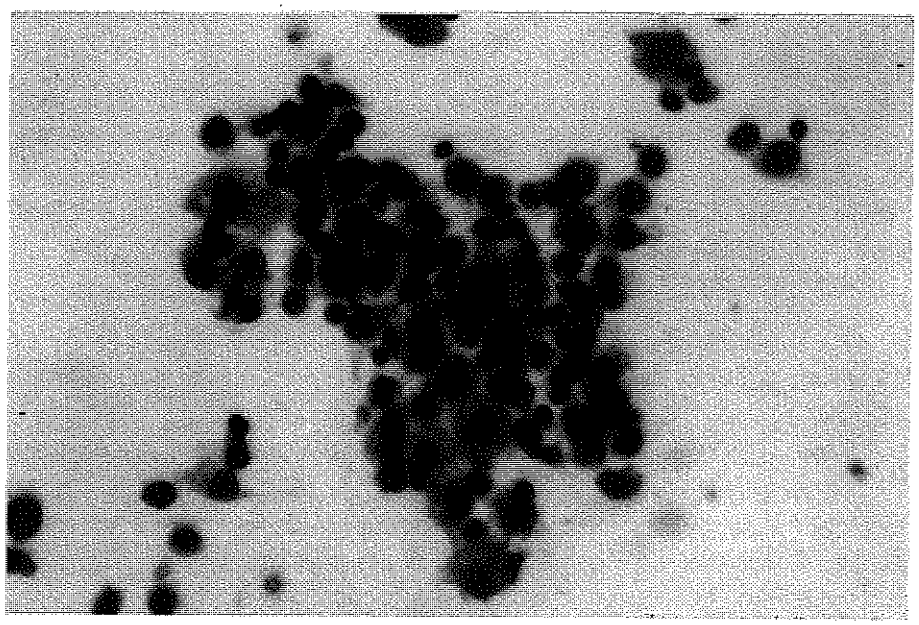
All'esame neurologico successivo: solo edema papillare in $\overline{OO}$.

Tutte le ricerche di laboratorio eseguite prima e dopo l'intervento (Acth, prolattina, t3, tsh, lh, fsh, progesterone, beta-estradiolo, aldosterone e cortisolo) sono nei limiti della norma, ad eccezione della prolattina (leggermente aumentata), acth e fsh (valori al di sotto del range normale).

Si procede in un primo tempo alla preparazione dell'esame citologico, d'urgenza, mentre i frammenti di tessuto vengono preparati per l'esame istologico di routine.

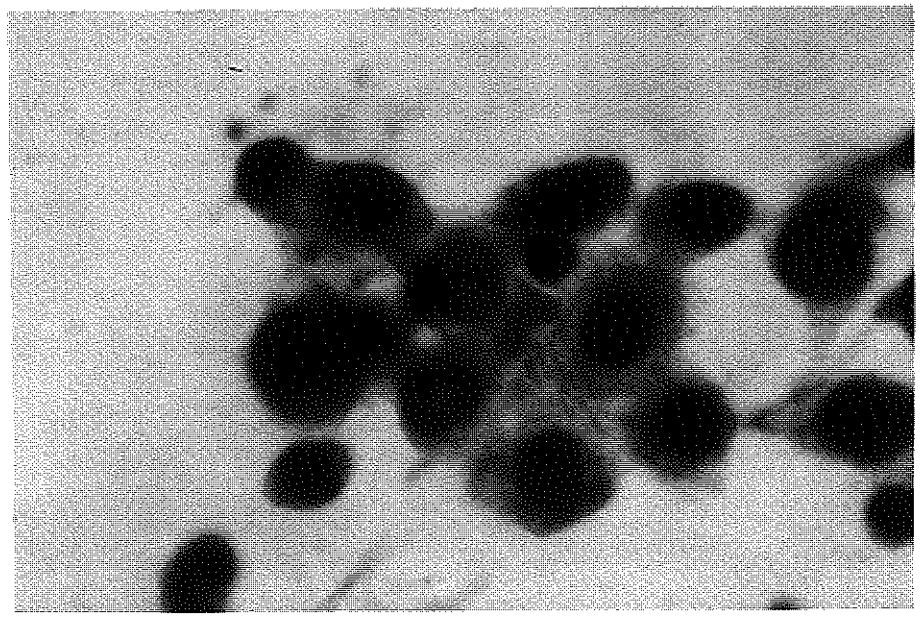
Reperto citologico: il materiale strisciato (es. n. 31540/85), dopo centrifugazione, è costituito da cellule isolate o disposte in «Clusters», rotonde o poligonali, con citoplasma non sempre ben conservato e colorato pallidamente (Fig. 1).

FIG. 1 - «CLUSTERS» DI CELLULE ROTONDE OD OVALI, CON CITOPLASMA A STRUTTURA RETICOLARE, VACUOLIZZATO.



A maggior ingrandimento (Fig. 2): nuclei ovali o rotondi, ma di taglia e colorabilità uniforme; il citoplasma si presenta in quantità da poca a moderata, ed è abitualmente poco conservato. Il nucleo contiene un nucleolo prominente e cromatina finemente e normalmente distribuita. Al livello nucleare si possono osservare singole inclusioni di aspetto finemente granulare, delimitate da un alone scuro.

FIG. 2 - PARTICOLARE DELLA FIG. 1

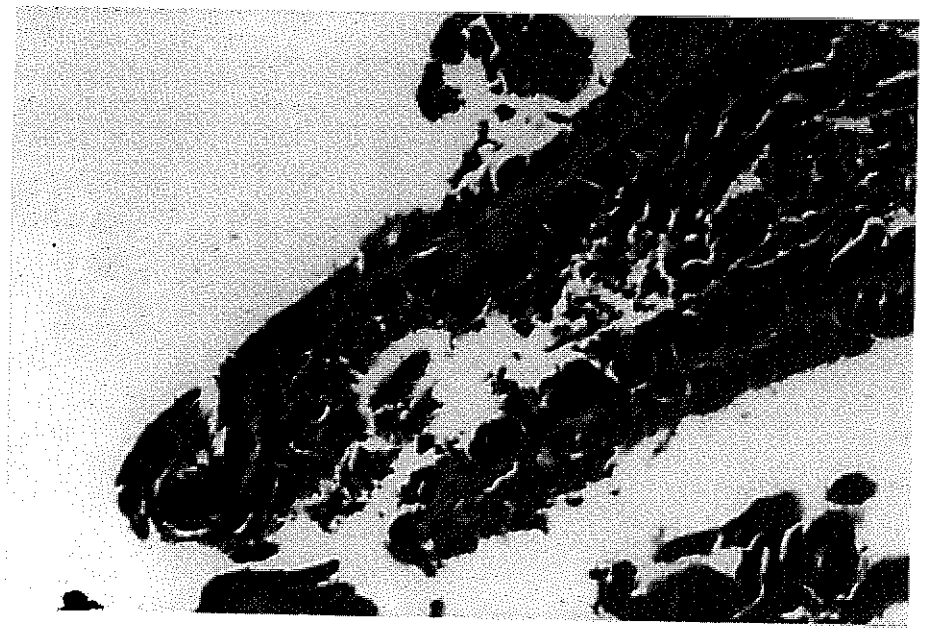


Il citoplasma si colora pallidamente con l'eosina, e si presenta a struttura reticolare, vacuolizzato, ed aspetto vescicoloso, con, a volte, delle granulazioni.

Reperto macroscopico ed istologico: vengono inviati alcuni frammenti di materiale solido e soffice, di colorito grigio-rossastro, ad aspetto capsulare delimitante un'area cistica a contenuto liquido.

L'aspetto istologico (Fig. 3) è papillare (per lo più si tratta di pseudo-papille, con un vaso centrale, ricoperto da cellule tumorali). Le cellule sono rotonde o poligonali ed hanno nucleo rotondo od ovale ed un ammontare variabile di citoplasma, che si presenta di colorito chiaro, poco colorato.

FIG. 3 - L'ISTOLOGIA DEL TUMORE METTE IN EVIDENZA L'ASPETTO PAPILLARE.



Le mitosi sono molte rare: si possono osservare occasionalmente nuclei ipercromatici con nucleoli prominenti. Dg.: Adenoma papillare (es. n. 31540/85).

COMMENTO

L'adenoma papillare rientra negli adenomi cromofobi. Gli adenomi cromofobi pituitari sono lesioni comunemente riscontrabili nella pratica neurochirurgica. Con l'introduzione delle tecniche microchirurgiche, i neurochirurghi spesso hanno trovato vantaggioso conoscere durante l'intervento se c'è tessuto tumorale nelle biopsie eseguite dalle varie parti della sella turcica.

Questi tumori, tuttavia, sono impiantati in profondità, sono lesioni che occupano uno spazio da cui solo piccoli frammenti talvolta possono essere ottenuti. Per tali motivi, le sezioni a freddo sono spesso difficili da preparare e possono essere insufficienti per fare la diagnosi.

Il caso venuto alla nostra osservazione è stato per prima diagnosticato con l'esame citologico, esaminando il liquido aspirato dal tumore, che nella parte centrale aveva un aspetto cistico. I dettagli citologici della neoplasia hanno permesso di effettuare una diagnosi prima di aver esaminato i frammenti di tessuto. I dettagli citologici, inoltre, aiutano a differenziare il tipo papillare di adenoma ipofisario con l'ependimoma.

I tumori pituitari rappresentano il 10% di tutte le neoplasie intracraniche. Gli adenomi che richiedono attenzione neurochirurgica ammontano al 7-17% nella serie di Renvel-Rubestein.

Gli adenomi cromofobi costituiscono gran parte di questi tumori.

La tradizionale classificazione (adenomi cromofobi, basofili ed acidofili) si correla in misura molto inadeguata con il tipo specifico di cellule e con gli ormoni da esse secrete.

È risultato evidente che la maggior parte delle cellule cromofobe rappresentano semplicemente cellule specifiche di un tipo o l'altro in cui il numero dei granuli non è talmente abbondante da essere messo in evidenza al M/O.

Tuttavia nell'illustrare il caso in esame si seguiva la classica classificazione, per semplicità di tale schema classificativo.

Nei preparativi citologici sono più facilmente evidenziabili i dettagli morfologici, rispetto alle sezioni ottenute sul tessuto.

L'immunocitochimica è stata utilizzata, con la tecnica del P.A.P, su sezioni incluse in paraffina, solo per la ricerca della prolattina, con risultato negativo.

Tale ricerca è stata effettuata per evidenziare eventuale correlazione con un dato ormone.

L'utilizzo di procedimenti biochimici ed immunocitochimici in estratti tumorali sulla crescita dei tumori, in culture in vitro, può anche essere molto istruttivo, ma richiede tecniche altamente specializzate.

Facendo riferimento ai quadri citologici ottenuti, la diagnosi morfologica di adenoma cromofobo ipofisario si è potuta fare prima dell'allestimento del preparato istologico.

Col preparato istologico si è potuto osservare solo l'aspetto papillare di tale neoplasia.

In definitiva il quadro citologico di adenoma cromofobo ipofisario è risultato caratteristico, portando così ad una diagnosi di tali tipi di tumori.

È chiaro che l'applicazione di metodiche più fini e più selettive offrirebbero vantaggi maggiori nel determinare l'attività endocrina del tumore.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams J. H., Graham D., Doyle D.: *Brain Biopsy: teh smear technique for neurosurgical biopsies.* London, Chapman and Hall, 1981, pp. 74-83.
2. Doniach I.: *Cytology of pituitary adenomas.* J.R. coll. Phisicians Lond; 6:299-307, 1972.
3. Gandolfi A., M. D.: *Cytology of a chromophobe pituitary adenome.* Acta Cytol. 27:521-524, 1983.
4. Jane J.A., Yashon D.: *Cytology of tumors affecting the central nervous system.* Springfield, Illinois, Charles C Thomas, 1969, pp. 157-167.
5. Landolt A., Kraynbuhl H.: *A modified cytological technique for rapid differentiation of pituitary adenomas.* J. Neurosurg. 37:289-293, 1972.
6. Marshall L.F., Adams H., Doyle D., Graham D.: *The histological accuracy of the smear technique for neurosurgical biopsies.* J. Neurosurg. 39:82-88, 1973.
7. Rosai J.:*Ackermans Surgical Pathology.* Sixth edition. Second vol. St. Luis; Cu Mosby 1981, pp. 1603-1611.
8. Rubinstein L. J.: *Tumors of the central nervous system.* In Atlas of tumor pathology, Second Series, Fasc. 6 Washington, D.C., 1972, Armed Forces Institute of Pathology.
9. Russel D. S., Rubestein L. J.: Pathology of tumors of the nervous System. Third edition. London, Edward Arnold, 1971, pp. 233-240.
10. Russfield A. B.: *Human pituitary tumors. In Patology Animal.* Edited by S.C. Sommers. Second vol. N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1967, pp. 332-350.
11. Watson C. W., Haydu S.I.: *Cytology of primary neoplasms of the central nervous system.* Acta Cytol. 21: 40-47, 1977.

A. LAULETTA, E. FERRI, L. GUARINO
R. MAGLIETTA, D. DE SANCTIS
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Servizio di Anatomia e Istologia Patologica

CITOLOGIA CERVICO VAGINALE ED ENDOMETRIALE IN PORTATRICI DI DISPOSITIVI INTRAUTERINI

INTRODUZIONE

L'aumentata utilizzazione dello I.U.D. come metodo contraccettivo, per la sua semplicità, la sua sicurezza, la sua reversibilità, per la non interferenza nei rapporti sessuali, per la durata ed il basso costo, ha portato ad una vasta ricerca sui meccanismi fisiologici della sua azione.

MATERIALI E METODI

Nell'ambito della profilassi delle neoplasie dell'utero, abbiamo esaminato le alterazioni citologiche endometriali, endocervicali e cervicovaginali di 100 donne portatrici di I.U.D. Tutte avevano portato a termine almeno una gravidanza ed erano state portatrici di I.U.D. da un minimo di 16 mesi ad un massimo di 25.

Lo I.U.D. utilizzato era del tipo medicato al rame: Anticon in 13 casi e Nova T Sheringh in 87 casi.

All'atto della rimozione dello I.U.D. è stata eseguita una citologia cervico-vaginale con la spatola di Ayre e con un tamponcino, e successivamente strisciato lo I.U.D. sul vetrino per la citologia endometriale.

RISULTATI

Il corpo intrauterino dello I.U.D. e la sua «coda» intracervicale provocano modificazioni di vario tipo nelle cellule dei tessuti circostanti.

È generalmente accertato che tali modificazioni siano il risultato della intensa flogosi quali costantemente presente nei numerosi fenomeni reattivi dei tessuti interessati.

Non sono, comunque, modificazioni «specifiche» dello I.U.D. ma costituiscono la somma degli effetti provocati dalla presenza di un corpo estraneo e dalla flora microbica quantitativamente modificata.

Si possono evidenziare due serie di fenomeni: immediati e ritardati. I primi comprendono la comparsa di una infiammazione acuta, di una iperemia e di un accumulo di istiociti e di macrofagi. Le alterazioni ritardate sono più importanti in quanto interessano più direttamente e continuativamente i tessuti. La morfologia delle cellule cilindriche (endocervicali ed endometriali) e degli elementi squamosi può subire sostanziali cambiamenti tanto da dover considerare la possibilità di una diagnosi differenziale con il cancro.

Tuttavia in letteratura sono riportati pochissimi casi di displasia esocervicale causati da I.U.D. e nessuno di essi si è poi trasformato in carcinoma. Citologicamente l'uso prolungato dello I.U.D. può provocare nelle cellule cilindriche, ipertrofie nucleari, polinucleazioni, vacuolizzazioni citoplasmatiche e comparsa di nucleoli con cromatina nucleare grossolanamente addensata. Le cellule squamose, d'altra parte, presentano i caratteri tipici dei fenomeni di degenerazione: picnosi nucleare ed ipercromasie. Frequente è la comparsa di una metaplasia squamosa sia a livello endometriale che endocervicale. I fenomeni di riparazione sono frequentemente presenti e possono, talora, essere causa di errori diagnostici. La morfologia delle cellule di riparazione può infatti essere marcatamente alterata con presenza di dismetrie nucleari, di irregolarità della membrana nucleare, di macronucleoli.

In letteratura non è indicata alcuna correlazione tra presenza prolungata di I.U.D. e neoplasie cervicali o endometriali.

Endometriti ed endocerviciti acute sono invece sempre presenti.

Nella nostra casistica non abbiamo evidenziato alterazioni dell'epitelio esocervicale tali da richiedere una diagnosi differenziale con il cancro. Più frequentemente le cellule endocervicali hanno mostrato vari gradi di alterazione morfologica. Lamine di elementi cilindrici o strutture similpapillari frammiste a materiale flogistico non presentavano variazioni morfologiche.

Membrane nucleari ispessite, nucleolo prominente ed alterato rapporto N/C erano caratteristiche delle cellule endocervicali isolate o disposte in piccoli gruppi. Il citoplasma presentava spesso un bordo esterno ben distinguibile con vacuolizzazioni talora numerose.

I nuclei erano ipercromatici con cromatina grossolanamente addensata e spesso si presentavano in posizione eccentrica.

Occasionalmente le cellule endocervicali avevano un citoplasma denso intensamente cianofilo, indicativo di una trasformazione in senso metaplastico.

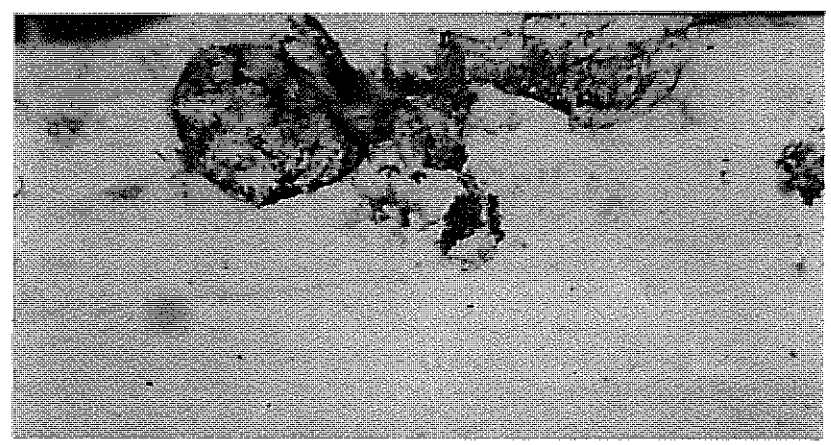
In rari casi il citoplasma era rigonfio, con bordo cellulare estremamente sottile.

A livello endometriale non abbiamo evidenziato in alcun caso variazioni morfologiche che possano far pensare ad un adenocarcinoma.

Dismetrie nucleari erano l'aspetto più evidente e più correlabile con la presenza dello I.U.D.

D'altra parte le lamine e gli ammassi esfoliati erano quasi sempre composti da cellule ordinatamente disposte con piccolo nucleolo e con nucleo ben delimitato da una membrana lievemente ispessita.

FIG. 1 - ESAME CITOLOGICO ENDOMETRIO: QUADRO INFIAMMATORIO



CONCLUSIONI

Dal nostro studio si evince che grande attenzione deve essere posta nel valutare una qualsiasi modificazione della morfologia cellulare correlata alla presenza di uno I.U.D..

Abbiamo cercato inoltre, per quanto possibile con la sola citologia, di valutare il quadro ormonale, proliferativo e secretivo e confrontarlo successivamente con il periodo del ciclo in cui lo I.U.D. era stato rimosso.

In ben 14 casi abbiamo riscontrato un ritardo cronologico nella maturazione endometriale (come riportato anche in letteratura) di difficile interpretazione, sicuramente comunque attribuibile ad una azione locale dello I.U.D., e non certamente ad una alterata funzionalità ovarica.

Pertanto consapevoli dei limiti della citologia endometriale per una corretta valutazione ormonale, sarebbe indispensabile effettuare in un prossimo futuro un programma di studio specifico che preveda la rimozione dello I.U.D. in fase secretiva avanzata associata alla biopsia endometriale.

BIBLIOGRAFIA

1. Caruso C. Antico F., Idotta R.: *«Dispositivi intrauterini e citologia cervicale ed endometriale»* Co.FE.SE. 10, 215, 1983.
2. Messalli E. M., Panariello S.: *«Citologia endometriale in donne portatrici di I.U.D.»* Oncol. Gin. 3, 177, 84.
3. Piver M. S., Whiteley J. P., Bolognese R. J.: *«Effect of an intrauterine contraceptive device upon cervical and endometrial exfogliative etyology.* Ostet Gynec. 28, 258, 1966.
4. Moyer D. L., Mischell D. E.: *Reaction of human endometrium to the intrauterine foreign booy Long term effects on the endometrial histology and citology.* Ameri J. Obshet Gynec. 111, 66, 1971.

A. LAULETTA, L. GUARINO, A. DI PIERRO
Centro Medico Kos - Convenzionato con la Regione Basilicata

COLPOSCOPIA E CITOLOGIA DELL'ECTROPION: NOSTRA ESPERIENZA

INTRODUZIONE

L'ectropion costituisce il rilievo colposcopico più frequente nell'età fertile e tale incidenza è così elevata che alcuni autori lo considerano come una varietà del collo normale.

In accordo con la scuola colposcopica francese riteniamo però che nella donna adulta, debba considerarsi normale solo lo portio rivestita da epitelio squamoso e con giunzione squamo-colonnare corrispondente o quasi all'orifizio uterino esterno.

Questo convincimento è sostenuto soprattutto dalla spontanea tendenza che ha l'epitelio cilindrico ectopico di essere sostituito dall'epitelio malpighiano. Le aree di metaplasia così formate, per la loro elevata dinamicità, rappresentano il substrato ideale su cui i diversi fattori di rischio per il cervicocarcinoma possono agire.

Pertanto scopo del nostro lavoro è stato quello di studiare l'evoluzione dell'ectropion mediante esame colposcopico e citologico, anche perchè tale valutazione può farci riconsiderare criticamente l'opportunità di un loro monitoraggio e/o di un loro eventuale trattamento.

MATERIALI E METODI

La nostra indagine è stata condotta su un gruppo di 106 donne sottoposte ad esame colposcopico e colpocitologico. Tale gruppo di pazienti, è stato selezionato in base al reperto colposcopico che mostrava, al primo controllo, la presenza di un'area di ectropion associata o meno a processi di riparazione. Tutti i casi inseriti nel nostro studio retrospettivo sono stati sottoposti ad un follow-up colposcopico e colpocitologico annuale.

L'età media delle pazienti è risultata di 34,5 anni, con un minimo di 19 ed un massimo di 61 anni. Il prelievo citologico è stato effettuato con spatola di legno di Ayre provocando uno «scraping» dell'epitelio mediante una rotazione di 360° a livello della giunzione squamo-colonnare. L'esame colposcopico è stato condotto con la tecnica in 3 tempi: senza preparazione, dopo acido acetico ed, infine, dopo soluzione di Lugol, la terminologia da noi adottata è stata quella di Coupez-Peroni.

RISULTATI

Abbiamo ritrovato su un totale di 413 colposcopie, il 21,1% di ectropion, indicando con tale denominazione una esteriorizzazione della mucosa cilindrica maggiore di 0,5 cm dall'orifizio uterino esterno.

Nel gruppo di donne da noi esaminate il 19,8% aveva fatto uso, per più di un anno, di contraccettivi orali, mentre le portatrici di I.U.D. rappresentavano solo il 4,3%.

Dall'anamnesi ostetrica delle pazienti è risultato che nel 16,5% erano nullipare, nel 67,5% avevano avuto 1 o 2 gravidanze e nel 16% 3 o più gravidanze.

Gli ectropion riscontrati in menopausa hanno rappresentato una bassa percentuale della nostra casistica, pari il 3,77%, confermando così i dati presenti in letteratura. (Volante e Coll., 1982).

Da un punto di vista clinico è da notare che ben il 77,35% delle utenti considerate ha lamentato una sintomatologia costituita principalmente da leucorrea e, meno frequentemente, da prurito, bruciore, algie pelviche e perdite ematiche al minimo trauma.

L'entità dei disturbi menzionati è stata correlata con diversi fattori quali l'estensione dell'ectropion, il grado di ipertrofia e iperplasia dell'epitelio ghiandolare, il clima ormonale e, soprattutto, la presenza di flogosi. Infatti nella nostra casistica le complicanze di tipo infiammatorio

FIG. 1 - QUADRO CITOLOGICO CON PRESENZA DI CELLULE DISPLASICHE (CIN_I)

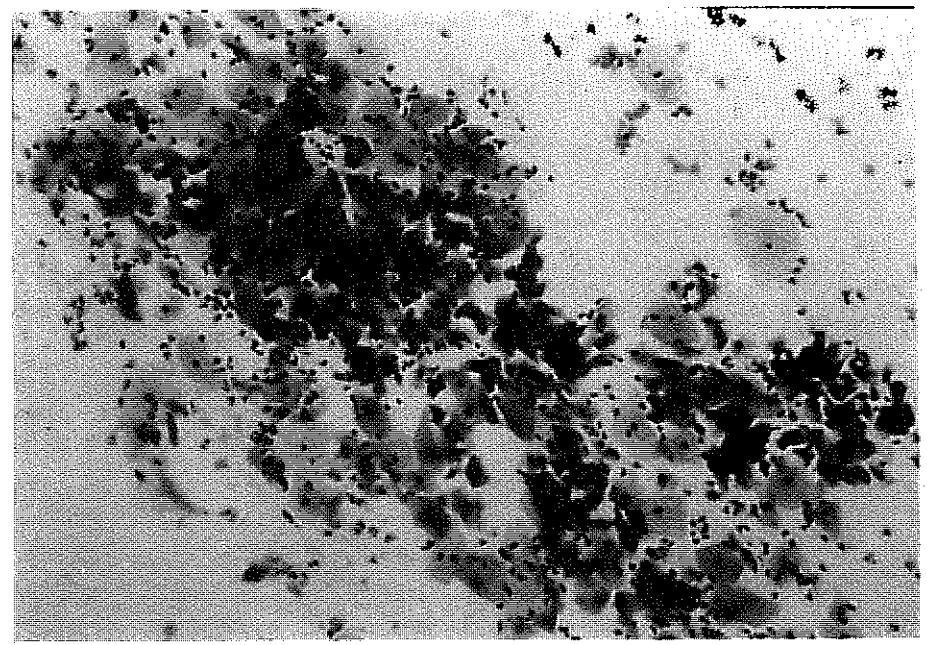


FIG. 2 - QUADRO CITOLOGICO RIFERIBILE A CERVICO-VAGINITE ATROFICA.

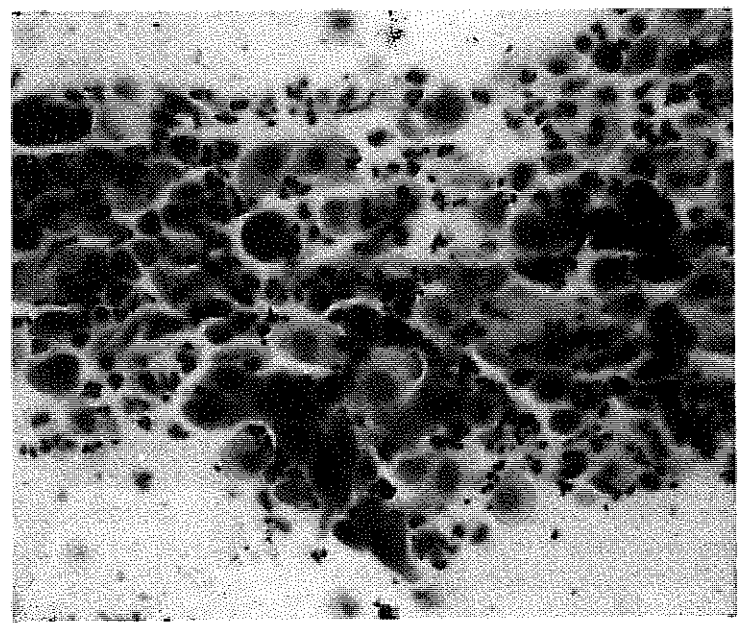
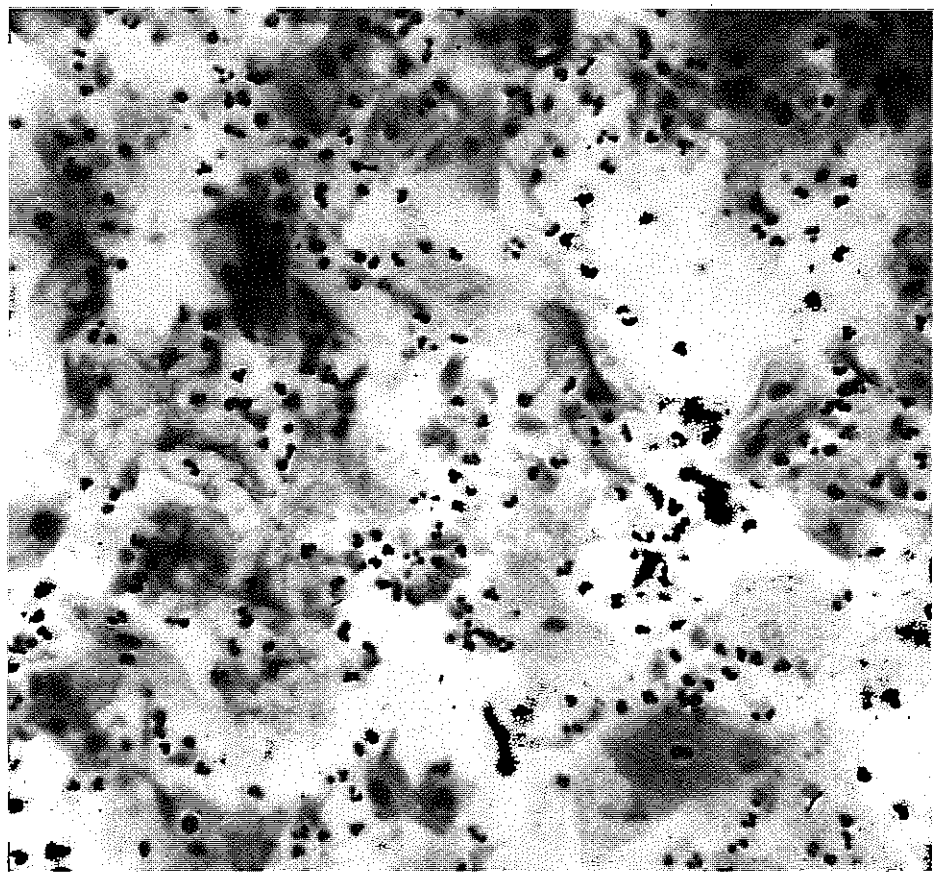


FIG. 3 - QUADRO CITOLOGICO INFIAMMATORIO RELATIVO A INFEZIONE DA THRICOMONAS



dell'ectropion sono state riscontrate in un'alta percentuale dei casi (47,5%). La diagnosi, anche se molto spesso già evidente all'esame colposcopico, è stata sempre confermata dalla citologia che ha mostrato un abbondante infiltrato di polimorfonucleati di istiociti e la presenza di distrofie nelle cellule malpighiane.

TAB. 1 - QUADRI COLPOSCOPICI RISCONTRATI NEI SUCCESSIVI CONTROLLI (VALORI ASSOLUTI).

Quadri Colposcopici	1° Controllo	2° Controllo	3° Controllo	4° Controllo	5° Controllo
E	40	20	17	2	/
E RN	55	45	38	13	4
E RA	11	8	8	3	1
CA	/	7	9	8	4
RN	/	23	26	9	7
Esiti RN	/	2	6	.4	8
MA	/	1	1	2	2
Totali pazienti	106	106	105	41	35

E = ectropion puro
E RN = ectropion con riparazione tipica
E RA = ectropion in riparazione atipica
CA = cicatrice atipica
RN = processo di riparazione normale senza più evidenza di ectropion
Esiti RN = sequele vascolari o ghiandolari dell'ectropion
MA = mucosa atrofica

Normalmente, invece, il quadro citologico dell'ectropion era costituito da una grande quantità di cellule cilindriche ipersecernenti, spesso riunite in placards con struttura a «nido d'ape». Nell'86,05% dei casi abbiamo rilevato una classe citologica II, nel 12,69 una classe I. Nell'ambito della classe II l'incidenza della displasia lieve è stata del 21,44% (52 casi); inoltre abbiamo riscontrato con una certa frequenza alterazioni tipo iperparacheratosi (12%), cellule di riserva e cellule metaplasiche (27%).

I risultati dello studio colposcopico, eseguito durante i diversi controlli, sono riportati in tabella 1 (valori assoluti).

CONCLUSIONI

Dal nostro studio si evince che gli ectropion costituiscono delle condizioni epiteliali dinamiche instabili dal momento che, con elevata frequenza, si verificano in essi processi che mirano alla loro riparazione. Infatti nella nostra casistica, già al primo controllo, il 62,26% ha presentato aree, più o meno estese, di metaplasia squamosa. Analogamente i quadri colposcopici di ectropion puro, che al primo controllo costituivano il restante 37,74%, sono progressivamente diminuiti fino a scomparire al 5° controllo. È inoltre da rilevare l'elevata frequenza con cui, nei casi da noi esaminati, è sopravvenuta una riepitelizzazione atipica (RA), frequenza aumentata nel corso del tempo (dal 10,38% del primo controllo al 20,75% del quinto controllo).

Tale quadro colposcopico, espressione di una modesta deviazione dal normale processo riparativo di un ectropion, corrisponde salvo eccezioni ad una classe II, solo raramente con displasia, peraltro quasi sempre lieve.

In genere le riparazioni atipiche dell'ectropion, anche se corrispondenti ad una displasia lieve, non danno tutte necessariamente origine ad una displasia severa. Ciò non di meno il ruolo di alcune di esse risulta di importanza primaria nella genesi delle displasie gravi.

Da quanto esposto scaturisce l'importanza del monitoraggio colposcopico nel seguire l'evoluzione di patologie cervicali anche banali, quali l'ectropin. Infatti solo l'osservazione colposcopica seriata consente di seguire nel tempo un epitelio così instabile come quello metaplasico cogliendo, meglio della citologia, eventuali deviazioni displasiche.

Da queste considerazioni si comprende come, si potrà attuare una efficace prevenzione solo valutando le lesioni cervicali non esclusivamente in relazione alla alterazione epiteliale che sottendono, ma inserendole in questa dinamica di eventi.

BIBLIOGRAFIA

1. Baraggino E.: *«Ectropion: considerazioni cliniche»* Atti prime giornate della società Italiana di Colposcopie, Rimini 35 - 42, 1982.
2. Coupez E.: *«Ectropion in riepitelizzazione atipica: origine delle displasie»* Atti prime giornate della società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-vaginale, Rimini 57-59, 1982.
3. Peroni M.: *«Colposcopia e fisiopatologia cervico-vaginale»*, Milano, Ed. Poli 1980.

4. Peroni M.: *«Ectropion in riepitelizzazione normale; studio colposcopico, citologico, istologico»*. Atti prime giornate della società Italiana di Colposcopia e Patologia cervico-vaginale, Rimini, 51-55-1982.
5. Volante R., Leno R., Pineschi P.: *«L'ectopia nell'età menopausale e post-menopausale: valutazione in un centro di colposcopia con utenza a parziale selezione clinica»*. Atti prime giornate della società Italiana di Colposcopia e Patologia cervico-vaginale. Rimini, 191 - 192, 1982.

G. B. D'ANDREA, V. MOLINARI, A. SCAVONE, G. SCAPATI
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Sezione Autonoma di Neonatologia

UN CASO DI MASTOCITOMA SOLITARIO

Le mastocitosi rappresentano un accumulo di mastociti nel tessuto connettivo.

I mastociti sono cellule contenenti i mediatori chimici dell'infiammazione, particolarmente istamina.

Spesso le lesioni sono evidenti alla nascita sotto forma di eruzione papulosa di grandezza variabile, del tutto confondibile con una flittena da ustione.

La diagnosi di certezza si ha con l'esame citologico che evidenzia la presenza di mastociti. Di solito le mastocitosi del bambino hanno una evoluzione benigna e scompaiono prima della pubertà

CASO CLINICO

C.R. di mesi otto presentava sulla faccia interna della coscia sinistra una singola lesione di tipo bolloso, riferita dai genitori come probabile ustione accidentale da sigaretta.

L'esame citologico evidenzia positività della ricerca dei mastociti nel liquido.

La foto illustra la lesione al controllo dopo un mese dal prelievo.

BIBLIOGRAFIA

1. Wallach: *dermatologia neonatale* - 1981 pagg. 107-109.
2. Simon, Janner: *atlante di pediatria* - 1983 pag. 162

G. B. D'ANDREA, V. MOLINARI, C. CANADEO
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo di Potenza
Sezione Autonoma di Neonatologia

UN CASO DI NANISMO TANATOFORO

Il nanismo tanatoforo, detto anche sindrome di Lamy-Maroteau è una displasia scheletrica congenita grave che occupa una posizione particolare fra le condrodistrofie feto-neonatali essendo stata accertata la trasmissione ereditaria con meccanismo autosomico recessivo.

CASO CLINICO

A.B. nata alla 33ma settimana di età gestazionale peso Kg 1.690, cute ad anelli sugli arti piccoli e tozzi, cranio sproporzionato con fontanella anteriore di 5cm × 4cm, exitus dopo un'ora dalla nascita per insufficienza cardiorespiratoria.

Obiettivamente accorciamento di tutte le ossa lunghe degli arti superiori ed inferiori, radice del naso schiacciata con occhi prominenti.

FIG. 1

FIG. 2

BIBLIOGRAFIA

1. Vitacco, Galucci e collaboratori: *Atti delle V giornate ioniche di neonatologia*, 24.09.1983.
2. Wiedeman, Grosse et. al.: *Sindromi caratteristiche* - 1978-82
3. Simon-Janner: *Atlante di pediatria* - 1983, pag. 300.

T. SCANDIFFIO, G. CENTONZE, P. PERAGINE, A. CARDINALE,
G. CALCULLI, V. CONTUZZI, A. R. RIZZI, B. SILVESTRI,
P. CALCIANO, L. TANTALO
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Divisione di Cardiologia

INSUFFICIENZA AORTICA: RUOLO DELL'ECO BIDIMENSIONALE - DOPPLER

L'ecocardiografia monodimensionale (TM) ha rappresentato un momento importante nello studio dell'insufficienza aortica (IA) fornendo importanti elementi morfologici: fluttering della mitrale e del setto, aumento dei diametri interni, dello spessore e della cinetica parietale del v.s. Di questi il parametro più utilizzato resta il fluttering diastolico della mitrale abbastanza sensibile ma poco specifico, perchè può essere presente anche in altre patologia e mancare in alcune forme di IA. Inoltre in presenza di stenosi mitralica il fluttering non è evidente per la fibrosi dei lembi (5).

L'ecocardiografia bidimensionale (2D) ha apportato ulteriori informazioni ma tutte indirette: dimensioni della radice aortica, morfologica e movimento della valvola, forma ed efficienza del ventricolo sinitro (5). L'avvento del Doppler ha aggiunto ulteriori importanti contributi fornendo informazioni dirette sulle anomalie di flusso che si instraurano nel corso della valulopatia. Nello studio della perturbazioni di flusso può essere utilizzato sia il pulsato (DP) che il continuo (DC) il primo dà informazioni sulla sede di origine delle anomalie di flusso

ma con i noti limiti per le determinazioni delle alte velocità (aliasing o ambiguità di velocità), il secondo misura con accuratezza le elevate velocità ma non è in grado di individuare la sede di origine del flusso (ambiguità di sede). Un'evoluzione tecnologica del pulsato è il Color Doppler che esamina il flusso della sezione tomografica presa in esame. in real time, battito per battito dando informazioni dettagliate sull'andamento spaziale del flusso pur con i noti limiti dell'aliasing.

Gli attuali ecografi disponibili in commercio si avvalgono soprattutto dell'immagine bidimensionale per il posizionamento del volume campione (vc) e per l'orientamento del fascio ultrasonoro del continuo, quest'ultimo utilizzabile anche nelle forme senza imaging.

Le proiezioni 2D utilizzate sono indicate nella tabella I (8).

TAB. I - PROIEZIONI 2D UTILIZZATE PER L'INDAGINE DOPPLER NELL'INSUFFICIENZA AORTICA.

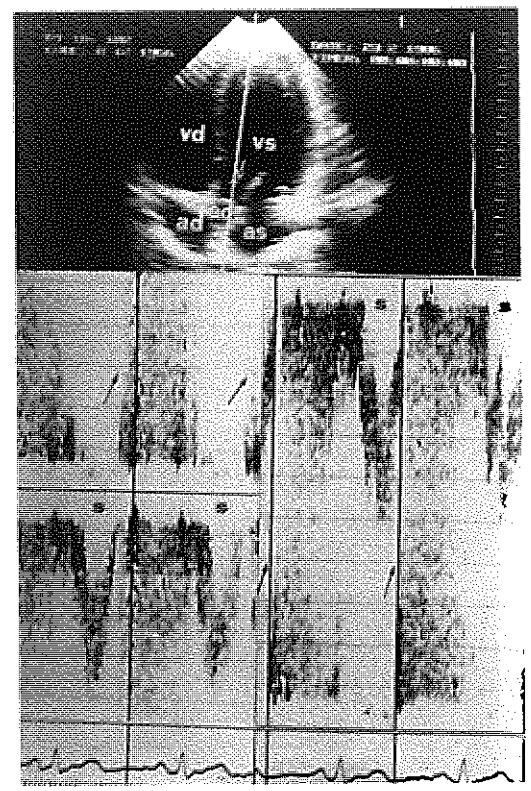
Apicale: cinque camere ed asse lungo*
Parasternale sinistra: asse lungo ed asse corto
Sottocostale: cinque camere ed asse corto
Soprasternale: aorta ascendente e discendente*

*Proiezioni utilizzabili anche per trasduttori ad onda continua senza l'ausilio del bidimensionale

L'approccio più importante per l'I A è la sezione apicale. L'analisi Doppler dovrebbe iniziare con la sezione cinque camere apicale taglio leggermente più anteriore della quattro camere che include la radice aortica (8). Il v c viene posizionato al di sotto del piano valvolare aortico nel tratto di effuso del ventricolo sinistro (TEVS)(Fig. 1). Questo taglio eco è il più importante perchè il flusso diastolico dell'I A è parallelo al v c e quindi, secondo l'equazione di Doppler, si realizzano le condizioni ottimali per l'analisi. Il flusso di rigurgito potrebbe essere eccentrico e quindi è importante analizzare da questa posizione tutto il TEVS.

Il jet ha estrinsecazione tridimensionale, il TEVS è una struttura tridimensionale, l'analisi Doppler per sezione si svolge in un piano. Quindi occorre ricorrere al altre proiezioni oltre quella apicale per ricostruire spazialmente il flusso diastolico di rigurgito, a volte la propiezione apicale per la diagnosi non è praticabile per cui gli altri approcci sono indispensabili. La proiezione ottimale per l'indagine 2D non rappresenta necessariamente la sezione più idonea per lo studio Doppler, infatti l'eco TM e 2D dà le migliori immagini quando la struttura esaminata è perpendicolare al fascio esplorante, mentre il Doppler dà i risultati migliori quando il raggio incidente è parallelo al

FIG. 1 - S.M. 26 ANNI. CAMPO SUPERIORE: SEZIONE CINQUE CAMERE APICALE. LA FRECCIA INDICA IL V C POSTO NEL TEVS AL DI SOTTO DEL PIANO VALVOLARE AORTICO. CAMPO INFERIORE: IL TRACCIATO DOPPLER MOSTRA IN DIASTOLE NEI PRIMI DUE COMPLESSI UN'AMPIA DISPERSIONE DI FLUSSO CHE RAGGIUNGE I LIMITI DELLO SPETTRO AL DI SOPRA E AL DI SOTTO DELLA LINEA DI BASE (ZERO FLUSSO), NEGLI ULTIMI DUE COMPLESSI LA LINEA DI BASE È STATA SPOSTATA IN BASSO MA PER L'ALTA VELOCITÀ DEL FLUSSO PERMANE ALIASING E LO SPETTRO NON PUÒ ESSERE ANALIZZATO IN TUTTA LA SUA ESTENSIONE. LA FRECCIA INDICA L'INIZIO DELLE DIASTOLE VS = VENTRICOLO SINISTRO; VD = VENTRICOLO DESTRO; AS = ATRIO SINISTRO; AD = ATRIO DESTRO; AO = AORTA; S = SISTOLE. PER LE ALTRE ABBREVIAZIONI VEDI TESTO.



flusso. A volte è indispensabile basarsi sul reperto acustico dell'effetto Doppler sacrificando l'immagine bidimensionale (7). Le proiezioni parasternali sono valide sia per la diagnosi che per la valutazione quantitativa, anche se occorre precisare che il vc è perpendicolare al TEVS per cui non è in posizione ottimale, ma il jet è spesso eccentrico ed è

composto da particelle (gl.r.) in varia direzione a velocità non uniforme (Fig. 2). L'approccio sottocostale è difficilmente utilizzabile a meno che le altre finestre siano inadeguate (Fig. 3). Più interessante è l'approccio soprasternale, soprattutto per la valutazione quantitativa dell'I A.

FIG. 2 - M.G. 44 ANNI. CAMPO SUPERIORE: ASSE LUNGO PARASTERNALE. IL VOLUME CAMPIONE, INDICATO DALLA FRECCIA, È POSTO AL DI SOTTO DEL PIANO VALVOLARE AORTICO. CAMPO INFERIORE: IL TRACCIATO DOPPLER MOSTRA COMPESSI DIASTOLICI RETTANGOLARI (PER ALIASING E DISPERSIONE DI FLUSSO) AD INIZIO PRECOCE CHE TERMINANO DOPO IL QRS. PER SPIEGAZIONE VEDI TESTO. D=DIASTOLE: VC=VOLUME CAMPIONE. PER LE ALTRE ABBREVIAZIONI VEDI FIG. PRECEDENTE.

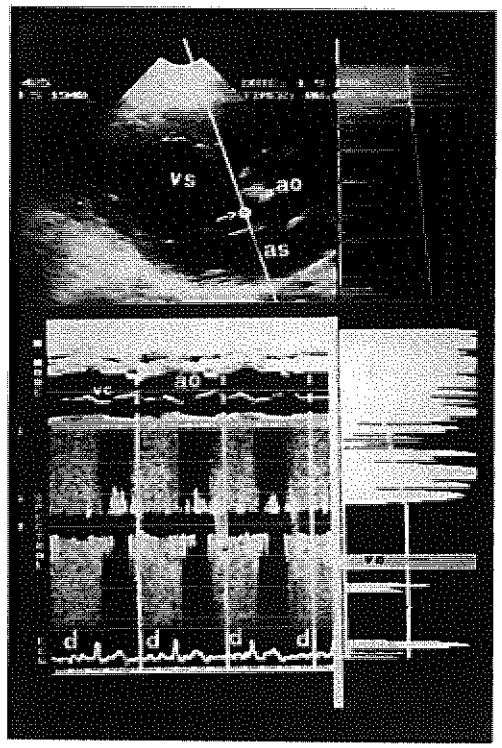
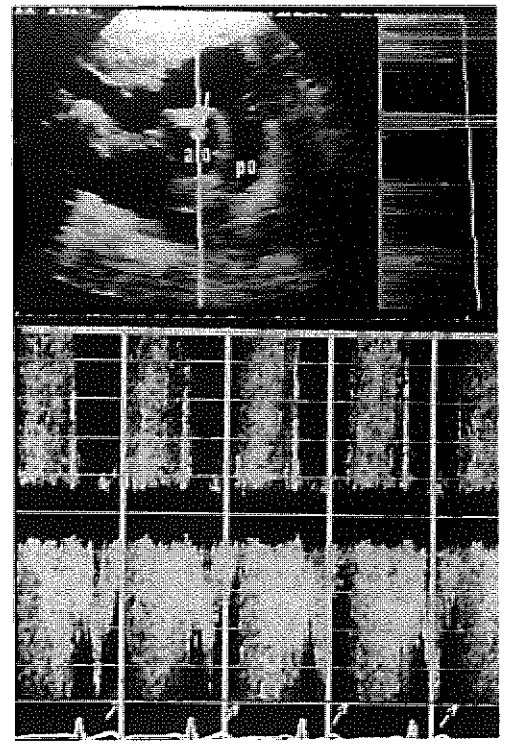


FIG. 3 - M.C. 24 ANNI. CAMPO SUPERIORE: SEZIONE ASSE CORTO SOTTOCOSTALE. VOLUME CAMPIONE POSTO A LIVELLO VALVOLARE AORTICO. CAMPO INFERIORE: NETTO FLUSSO DIASTOLICO AL DI SOPRA E AL DI SOTTO DELLA LINEA DI BASE DI ASPETTO RETTANGOLARE CON AMPIA DISPERSIONE DI FREQUENZE PER TURBOLENZA ED ALIASING. AO=AORTA: PO=POLMONARE.



Il reperto acustico in presenza di I A è del tutto caratteristico e per la diagnosi non è indispensabile vedere o registrare il tracciato: è un segnale netto ad alta frequenza, continuo che conserva le stesse caratteristiche per tutta la durata della diastole. Il tracciato mostra un flusso diastolico ad ampia dispersione spettrale in cui prevalgono le frequenze elevate (10). Dalla sezione apicale il flusso è positivo (in avvicinamento al trasduttore) al di sopra della linea di base. È dovuto ad un flusso non laminare con ampio range di velocità. Il rigurgito inizia con la chiusura della valvola aortica durante la contrazione isovolumetrica prima dell'apertura della mitrale e dura per tutta la diastole oltre il QRS coprendo parte della contrazione isovolumetrica. È importante il timing per la diagnosti differenziale con la stenosi mitralica (13).

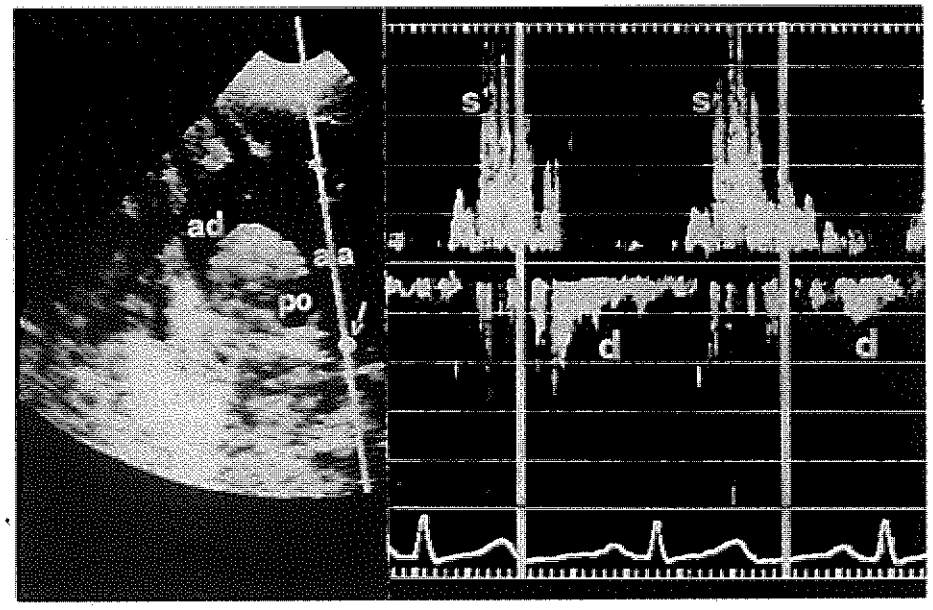
Nell'I A il rigurgito inizia prima dall'apertura della mitrale, infatti spesso è possibile vedere nel tracciato il click di apertura della mitrale, inoltre la velocità del flusso aortico è più elevata di quella mitralica per l'alta differenza pressoria fra aorta e v s, superiore a quella esistente fra a s e v s (7). Nella stenosi mitralica l'aliasing non è così grossolano e spesso il DP riesce a misurare il range di velocità per esteso. In presenza di R S è facile identificare il doppio picco di velocità del flusso transmitralico. Un metodo abbastanza accurato per porre diagnosi di stenosi mitralica in presenza di I A è quello di usare l'asse lungo parasternale poichè i due flussi sono in piani diversi: l'aortico anteriore, il mitralico posteriore (12). Comunque in alcuni casi in cui la pressione diastolica del v s è elevata e la pressione aortica diastolica bassa, la velocità del flusso è più bassa e potrebbe dare adito a dubbi.

Dalla finestra apicale il rigurgito aortico è diretto verso il trasduttore pertanto il tracciato è al di sopra della linea di base. Il D P aveva fornito dei dati che non erano stati adeguatamente intepretati. Infatti il tracciato mostrava un'ampia banda spettrale attribuita a turbolenza, in realtà ciò era dovuto al superamento del limite di Nyquist e per insufficienza del pulsato si realizzava il fenomeno dell'aliasing. Il ripiegamento del segnale attorno alla linea di zero flusso dava origine ad un spettro con notevole addensamento di punti di aspetto rettangolare ed interpretato come turbolenza (7,8). Il CW ha dimostrato che in realtà, pur in presenza di ampio spettro di velocità, è un flusso ad alta velocità: 4-5 m/sec per l'elevato gradiente diastolico fra aorta e v s (7). Un altro metodo per misurare la velocità elevata dell'I A è rappresentato dal pulsato ad alta frequenza di ripetizione degli impulsi (HPRF) che però nei rigurgiti aortici non ha fornito risulati soddisfacenti.

Valutazione semiquantitativa

1. L'intensità del segnale è proporzionale all'entità del rigurgito(7).
2. Aumento della volocità anterograda del flusso aortico: in assenza di stenosi aortica un aumento della velocità del flusso suggerisce un rigurgito ed è dovuto ad aumento della gittata. Questo carattere viene perso in caso di depressione della funzione del v s. Spesso il profilo del flusso aortico è alterato e si presenta a cuspidi multiple per irregolarità e frammentazione del fronte d'onda (7)(Fig. 4).
3. La forma del profilo di velocità del flusso rigurgitante contiene informazioni importanti. L'analizzatore di spettro lavora in real time e la velocità a ciascun punto è in rapporto al gradiente retrogrado istantaneo fra aorta e v s. La velocità è massima all'inizio della diastole: 4-5.5 m/sec..

FIG. 4 - L.G. 35 ANNI. CAMPO SINISTRO: SEZIONE ASSE LUNGO SOPRASTERNALE DELL'ARCO AORTICO: VOLUME CAMPIONE (FRECCIA) POSTO AL DI SOPRA DELL'APPARATO VALVOLARE AORTICO. CAMPO DESTRO: FLUSSO POSITIVO SISTOLICO (S) COSTITUITO DA CUSPIDI MULTIPLE PER IRREGOLARITÀ DEL FRONTE D'ONDA. FLUSSO NEGATIVO DIASTOLICO (D) AL DI SOTTO DELLA LINEA DI BASE DOVUTO A FUGA DI SANGUE VERSO IL V S SOTTOSTANTE. AA=AORTA ASCENDENTE: AD=AORTA DISCENDENTE: PO=POLMONARE.



Poichè i rigurgiti aortici gravi tendono all'equilibrio delle pressioni fra le due camere, il gradiente e la velocità diminuiscono lungo la diastole. Così rigurgiti modesti avranno scarsa riduzione di velocità lungo la diastole. Man mano che la gravità del rigurgito aumenta il decremento della velocità diverrà più rapido durante la diastole (7). Nelle forme gravi il gradiente retrogrado è annullato lungo la diastole ed il flusso di rigurgito cessa. Su curve di velocità di buona qualità è possibile calcolare la «pressure half time» analogamente a quando avviene per la stenosi mitralica, un tempo <250-300 msec si ha in presenza di I A severa e pressione telediastolica del v s (PTVS) elevata (6).

Sottraendo dalla pressione diastolica omerale il gradiente telediastolico fra aorta e v s è possibile ottenere in maniera incruenta la pressione telediastolica del v s; il gradiente è calcolato dalla velocità massima del jet secondo la formula di Bernoulli modificata (V2 × 4):

PTVS = PA diastolica omerale — gradiente telediastolico.

È indispensabile che l'envelope sia ben definito e presenti la morfologia arrotondata in telediastole (6). Il gradiente diastolico aorta-ventricolo varia in funzione dell'inotropismo cardiaco, delle resistenze periferiche e della durata della diastole. L'I A severa in scompenso presenta un basso gradiente che si annulla precocemente durante la diastole per l'aumento rapido della PTVS.

Valutazione quantitativa.

L'approccio migliore ed iniziale è la cinque camere apicale, il v c viene posto al di sotto della valvola aortica nel TEVS, deve essere usato almeno un altro piano ortogonale per poter tracciare per esteso il jet. Il rigurgito può essere valutato come lieve, medio e grave a seconda se il flusso diastolico viene registrato al di sotto della valvola aortica, nel TEVS fino alla punta della mitrale e nel v s (5,6). Il Mappaggio è la tecnica più utilizzata per la quantizzazione del rigurgito (Fig. 5, 3).

Un metodo più accurato ma più complesso è quello proposto da Veyrat e Coll. (16) che misura in centimetri l'estensione (L) e l'altezza (H) del flusso rigurgitante utilizzando la sezione asse lungo parasternale, e moltiplica i due parameri (LxH) per l'ampiezza calcolata in asse trasverso (W), con buona correlazione con i dati angiografici (r=0.80). Gli stessi AA (15) hanno proposto il metodo del mappaggio dell'area valvolare aortica in rapporto all'anulus aortico: ma è inaffidabile sia perchè il movimento dell'aorta non consente un'accurata valutazione sia per l'angolo incongruo fra flusso e v c; è utile per valutare la cuspide o la commissura incontinente.

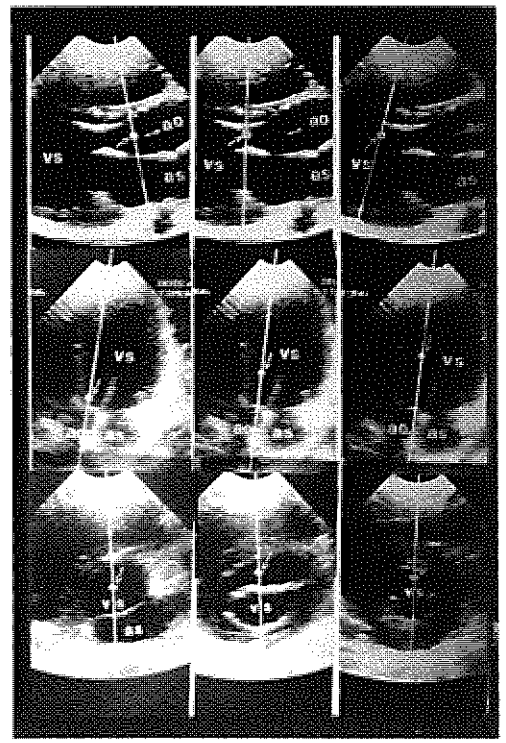
Limiti al mappaggio.

Nella valutazione del grado di insufficienza occorre considerare che il jet può essere eccentrico ed essere quindi diretto verso il setto o il foglietto anteriore della mitrale e causare quindi un impedimento al flusso retrogrado, è ovvio quindi che la lunghezza del getto non può rappresentare la gravità del rigurgito, inoltre il Color Doppler (2) ha dimostrato che esistono jet centrali molto lunghi che giungono fino alla punta del ventricolo sinistro, ma molto esili, e rigurgiti massivi che si arrestano nel TEVS urtando contro il setto o la mitrale, in questi casi il mappaggio è fallace (Fig. 6).

Le dimensioni, la cinetica parietale e lo stato contrattile del v s, la bassa gittata e le resistenze periferiche sono fattori determinanti per il rigurgito. In pz con bassa portata e con vs dilatato il mappaggio sottostima l'I A. L'estensione del jet al di fuori del piano interrogato o jet eccentrico verso la mitrale o il setto sottostimano l'I A; d'altro canto jet lunghi e sottili la sovrastimano. Le stenosi mitraliche e le protesi

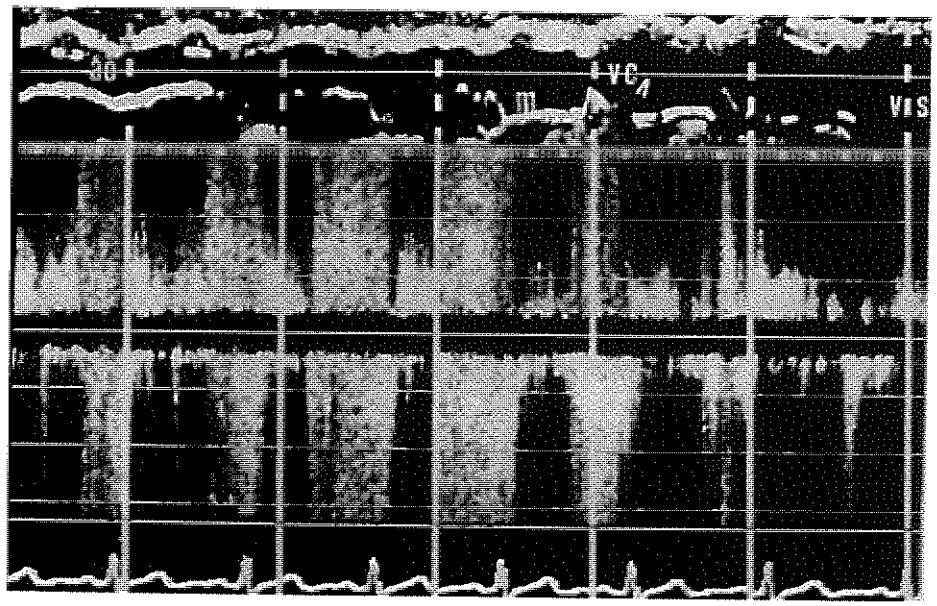
mitraliche che riducono il flusso tendono a sottostimare l'I A. Il mappaggio può non discriminare le forme medie dalle severe. Questi limiti vengono superati dal Color Doppler che ha il grande vantaggio di visualizzare il jet e di fornire contemporaneamente diagnosi ed entità di rigurgito (2,10). La stima quantitativa del Color Doppler può essere espressa come rapporto fra diametro del color jet e diametro dell'efflusso ventricolare sinistro con buona correlazione angiografica (2).

FIG. 5 - MAPPAGIO DEL JET. CAMPO SUPERIORE: SEZIONE PARASTERNALE ASSE LUNGO: DA SINISTRA A DESTRA DELL'OSSERVATORE VOLUME CAMPIONE (FRECCIA) POSTO IN SUCCESSIONE AL DI SOTTO DEL PIANO VALVOLARE AORTICO, AL LIMITE INFERIORE DEL TEVS E NEL CORPO DEL VENTRICOLO SINISTRO PER DETERMINARE LA LUNGHEZZA DEL JET (L); SPOSTANDO IL VC LUNGO IL CURSORE DALL'ALTO IN BASSO SE NE DETERMINA L'ALTEZZA (H). CAMPO MEDIO: SEZIONE CINQUE CAMERE APICALE, DA SINISTRA A DESTRA VOLUME CAMPIONE POSTO PROGRESSIVAMENTE AL DI SOTTO DEL PIANO VALVOLARE AORTICO, AL LIMITE INFERIORE DEL TEVS, NEL CORPO DEL VENTRICOLO SINISTRO PER DETERMINARE LA LUNGHEZZA DEL JET IN MANIERA PIÙ ACCURATA DELLA SEZIONE PRECEDENTE. CAMPO INFERIORE: SEZIONE ASSE CORTO PARASTEMALE DA SINISTRA A DESTRA VC POSTO IN SUCCESSIONE AL DI SOTTO DEL PIANO VALVOLARE AORTICO, NEL TEVS, NEL CORPO DEL VENTRICOLO SINISTRO, SPOSTANDO IL CURSORE IN SENSO LATERO-MEDIALE SI DETERMINA L'AMPIEZZA DEL JET (W).



Oltre al mappaggio esistono altri metodi per quantizzare l'I A, come la registrazione dei flussi in aorta discendente ed ascendente (utilizzando la proiezione 2 D soprasternale). In condizioni normali c'è un reverse del segnale in protodiastole dovuto a run-off di flusso nell'albero coronarico e, all'elasticità delle arterie (fig. 7). In presenza di I A c'è un reverse molto più netto che dura per tutta la diastole (fig. 8). Per l'analisi è preferibile l'aorta discendente per il carattere laminare del flusso a causa della distanza dall'ostio valvolare.

FIG. 6 - L.M. 25 ANNI. M-MODE COMPATTATO NELLA PARTE ALTA: IL VOLUME CAMPIONE (VC) VIENE PROGRESSIVAMENTE SPOSTATO DALL'AORTA ALLA PUNTA DEL VENTRICOLO SINISTRO. IL TRACCIATO DOPPLER MOSTRA CHIARAMENTE CHE IL FLUSSO DIASTOLICO SCOMPARE AL DI SOTTO DEL PIANO MITRALICO SUGGERENDO CHE L'IA È DI MEDIA ENTITÀ, IN REALTÀ IL FLUSSO DI RIGURGITO È AL DI FUORI DEL PUNTO DI ANALISI COME RISULTAVA DA SEZIONI OTTENUTE DA ALTRI PIANI.

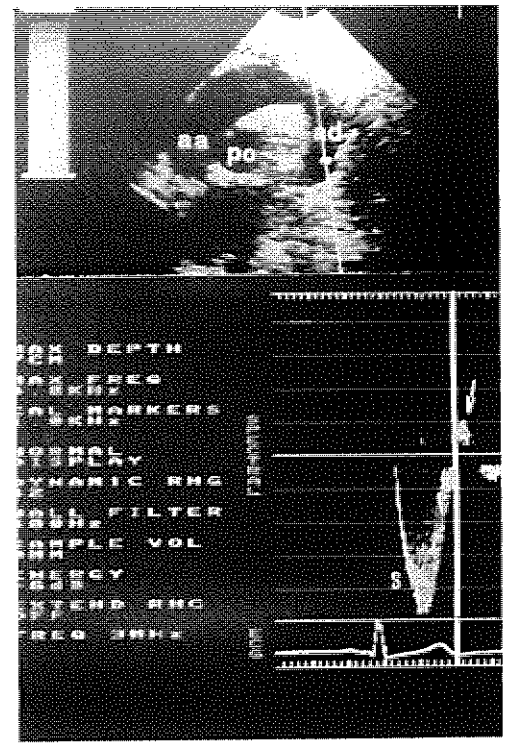


L'onda diastolica è positiva ed in avvicinamento al di sopra della linea dello zero con ampiezza e durata proporzionale alla gravità dell'insufficienza (1,4,14). Comunque questo metodo non riesce a svelare forme di I A lievi riducendo quindi la sensibilità.

La valutazione del flusso in aorta discendente è valida per la quantizzazione dell'I A ma non per la diagnosi (perdita di specificità) perchè alcune condizioni come il Dotto di Botallo pervio, la finestra aorto-polmonare, la presenza di shunt chirurgici fra circolo polmonare

e sistemico simulano l'aspetto dell'I A. Inoltre nella stenosi aortica medio-severa per l'irregolarità del profilo di flusso che si protrae nella prima parte della diastole è prudente non eseguire quantizzazioni. Esistono vari metodi per valutare l'entità del rigurgito: rapporto dell'altezza dell'onda sistolica e diastolica (4), rapporto fra planimetria dell'area sistolica e diastolica (9), planimetria dell'area sistolica e diastolica rapportata al diametro sistolico e diastolico dell'aorta (14.)

FIG. 7 - M.S. 18 ANNI, SOGGETTO NORMALE. CAMPO SUPERIORE: SEZIONE SOPRASTERNALE ASSE LUNGO DELL'ARCO AORTICO; VOLUME CAMPIONE POSTO IN AORTA DISCENDENTE. CAMPO INFERIORE: FLUSSO SISTOLICO NEGATIVO IN ALLONTANAMENTO DAL TRASDUTTORE, PRESENZA DI REVERSE (FRECCIA) PROTODIASTOLICO DI SCARSA AMPIEZZA DOVUTO A RUN-OFF VERSO LE CORONARIE. ABBREVIAZIONI RIPORTATE NELLE FIGURE PRECEDENTI.



L'eco 2D - Doppler è valido sia per la valutazione quantitativa che qualitativa dell'I A con elevata sensibilità (>95%) (3) e specificità (prossima al 100%) (11). Il pulsato ed il continuo si integrano, il Color completa il pulsato (fig. 10). Per quanto importanti dati ottenuti con l'indagine ultrasonora devono essere valutati ed integrati nella condizione clinica del singolo paziente.

FIG. 8 - L.G. 35 ANNI. CAMPO SUPERIORE: SEZIONE ASSE LUNGO DELL'ARCO AORTICO, IL VOLUME CAMPIONE (FRECCIA) È POSTO IN AORTA ASCENDENTE AL DI SOPRA DEL PIANO VALVOLARE AORTICO. CAMPO INFERIORE: LA LINEA DI BASE È SPOSTATA IN BASSO, IL FLUSSO SISTOLICO (S) POSITIVO ED IN AVVICINAMENTO AL TRASDUTTORE MOSTRA VELOCITÀ AUMENTATA E DISPERSIONE. IL FLUSSO DI RIGURGITO DIASTOLICO (D) È IN ALLONTANAMENTO E DIRETTO VERSO IL VENTRICOLO SINISTRO. A SINISTRA LE CARATTERISTICHE SPETTRALI DEL FLUSSO.

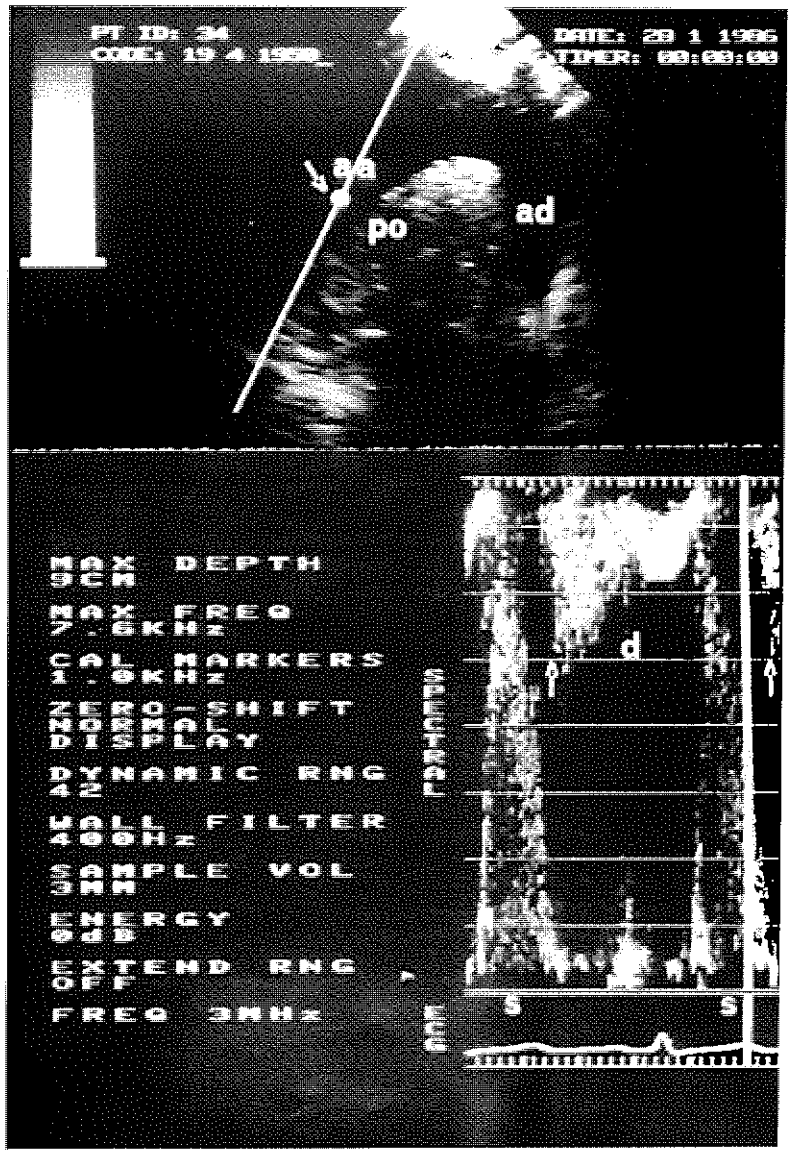


FIG. 9 - M.M. 24 ANNI. CAMPO SINISTRO: SEZIONE SOPRASTERNALE ASSE LUNGO DELL'ARCO AORTICO, IL VOLUME CAMPIONE (FRECCIA) È POSIZIONATO IN AORTA DISCENDENTE. (CAMPO DESTRO: L'ANALISI DOPPLER MOSTRA IL FLUSSO DIASTOLICO POSITIVO (COMPRESO FRA LE FRECCE) DI NOTEVOLE AMPIEZZA CHE COPRE UN'AREA ALL'INCIRCA UGUALE AL FLUSSO SISTOLICO NEGATIVO (S). L'ESAME CONTRASTOGRAFICO AVEVA DIMOSTRATO LA SEVERA. PER LE ABBREVIAZIONI VEDI FIGURE PRECEDENTI.

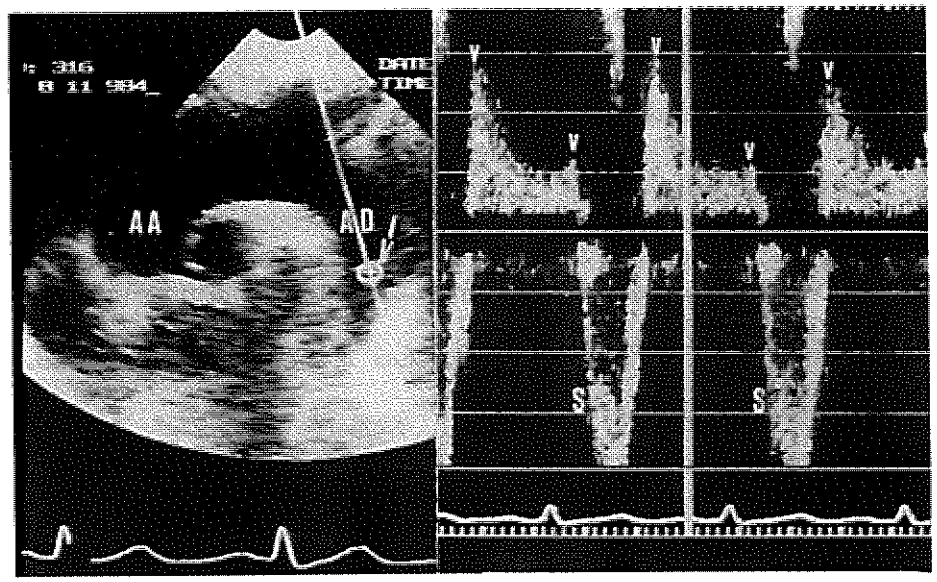
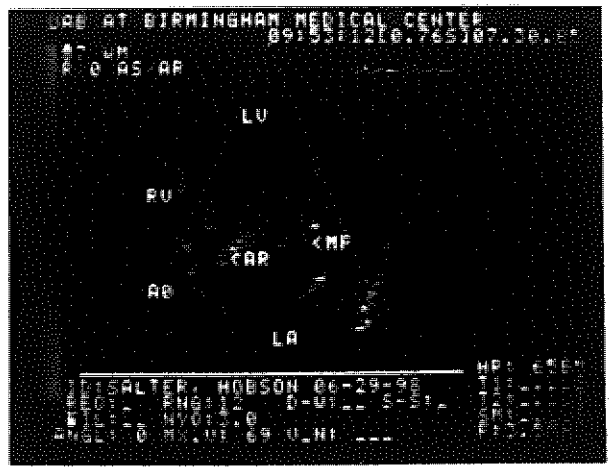


FIG. 10 - COLOR DOPPLER. SEZIONE CINQUE CAMERE APICALE. L'IMMAGINE BIDIMENSIONALE È STATA ATTENUATA PER DARE RISALTO AI FLUSSI A COLORI. CON AR È INDICATO IL FLUSSO AORTICO DI RIGURGITO SEPARATO DAL FLUSSO MITRALICO (MF) DAL FOGLIETTO ANTERIORE DELLA MIRALE. IL FLUSSO DI RIGURGITO È CODIFICATO IN ROSSO MA CON MOSAICO DI COLORI PER ALIASING. IL FLUSSO MITRALICO È IN ROSSO. AMBEDUE I FLUSSI SONO DIRETTI VERSO IL TRASDUTTORE. LV = VENTRICOLO SINISTRO; RV = VENTRICOLO DESTRO; LA = ATRIO SINISTRO; AO = AORTA.



(tracciato eseguito durante il training dell'autore presso il Birmingham Medical Center Alabama, USA)

BIBLIOGRAFIA

1. Boughner D.B.: *Assessment of aortic isufficiency by trascutaneous Doppler ultrasound.* Circulation 52, 874, 1975.
2. Byard C.E., Perry G.J., Roitman D.I., Nanda N.C.: *Quantitative assessment of aortic regurgitation by color Doppler.* Circulation 72 (suppl III), 142, 1985.
3. Cionabu M., Abbasi A.S., Allen M., Mermer A., Spellber R.: *Pulsed Doppler echocardiography in the diagnosis and estimation of aortic insufficiency.* Am. J. Cardiol. 49, 339, 1982.
4. Diebold B., Peronneau P., Blanchard D., Colonna G., Guermonprez J.L., Forman J., Sellier P., Maurice P.: *Non-invasive quantification of artic regurgitation by Doppler echocardiography.* Br. Heart J. 49, 167, 1983.
5. Feigenbaum H.: *Echocadiograhy.* Lea & Febinger, Philadelphia, 1986.
6. Hatle L., Samstad S., Hegrenaes L., Skjaerpe T: *Pressure half time in aortic regugitation from Doppler. A measure of severity?* International Congress on Cardiac Doppler oct. 14-18, 1985, Pisa p. 10 (abstract).
7. Hatle L, Angelsen B.: *Doppler ultrasound in cardiology.* Lea & Febinger, Philadelphia, 1985.
8. Nanda N.C.: *Doppler Echocardiography.* Igaku Shoin, New York, 1985.
9. Pennestrì F., Loperfido F., Favuzzi A., Biasucci L.M., Laurenzi F., Rossi E., Schiavoni G., Coppola E., Manzoli U.: *La valutazione dell'insufficienza aortica con ecodoppler pulsato in approccio soprasternale combinato.* Cardiologia 11 (suppl.) 30. 1985.
10. Pennestrì F., Loperfido F.: *Ecocardiografia Doppler.* Galeno Editrice, Perugia, 1986.
11. Quinones M., Young J.B. Waggonner A.D., Ostojic M.C., Ribeiro L.G.T., Miller R.R.: *Assessment of pulsed Doppler echocardiography in detection and quantification of aortic and mitral regurgitation.* Br. Heart J. 44, 612, 1980.
12. Saal A.K., Gross B.M., Franklim D.W., Pearlman A.S.: *Noninvasive detection of aortic insufficiency in patients with mitral stenosis by pulsed Doppler echocardiography.* J. Am. Coll. Cardiol. 5, 176, 1985.
13. Sgalambro A., Recusanil F., Raisaro A., Casali P.M., Ghio S., Tronconi L.: *La diagnosi al Doppler pulsato di insufficienza aortica in presenza di stenosi mitralica.* Boll. Soc. Ital Cardiol 26, 1557, 1981.

14. Touche T., Prasquier R., Nittenberg A., De Zuttere S., Gourgon R.: *Assessment and follow-up of patients with aortic regurgitation by an updated Doppler echocardiographic measurement of the regurgitatin fraction in the aortic arch. Circulation 72, 819, 1985.*
15. *Veyrat C., Lessana A., Abitol G., Ameur A., Benaim R., Kalmanson D.: New indexes for assessing aortic regurgitation with two-dimensional Doppler echocardiographic measurement of the regugitant aortic valvular area.* Circulation 68, 998, 1983.
16. Veyrat C., Ameur A., Gourtchiglounian C., Lessana A., Abitbol G., Kalmanson D.: *Calculation of pulsed Doppler left ventricular outflow tract regurgitant index for grading the severity of aortic regurgitation.* Am. Heart J. 108, 507, 1984.

M.L. LIMITE
Assistente Medico I.N.P.S.-Mesoterapista - Matera

ESPERIENZE PERSONALI NEL TRATTAMENTO DELLA DERMO-IPODERMOSI CELLULITICA CON MESOTERAPIA

RIASSUNTO

L'A., dopo una breve disamina sugli aspetti generali della dermo-ipodermosi cellulitica (etiopatogenesi, istopatologia, aspetti clinici e diagnostici) prende in considerazione la casistica personale con materiali e metodi utilizzati.

Sottolinea la necessità di un approccio globale e precoce per poter controllare adeguatamente una patologia che a torto, spesso, viene ritenuta esclusivamente un inestetismo.

* * * * *

La dermo-ipodermosi cellulitica comunemente indicata «cellulite», è una condizione peculiare, anche se non esclusiva, del sesso femminile; può comparire in un periodo variabile che va dalla crisi puberale ai 30-40 anni. Essa predilige la metà inferiore del corpo (cosce, natiche, faccia mediale delle ginocchia) sedi che notoriamente presentano nel sesso femminile l'accumulo di tessuto adiposo.

La etiologia della cellulite è complessa e per vari aspetti ancora oscura. Sono stati identificati vari fattori i quali con peso differente, interagiscono nel determinismo della dermo-ipodermosi di cui trattasi.

Più in particolare si possono indicare una serie di fattori che potremmo definire come:

1) fattore di base o primario
   - ereditarietà
2) fattori secondari o determinanti
   - distonia neurovegetativa (squilibri ormonali)
   - iperestrogenismo
   - ipotiroidismo
   - ipercortisolismo
   - iperinsulinismo
   - iperprolattinemia
   - fattore alimentare (quantitativo, qualitativo)
   - fattori digestivi (insuff. epatica, stipsi)
   - abitudini di vita (sedentarietà, posture viziate)
   - insufficienza veno-linfatica arti inferiori.

Da quando finora rilevabile, appare subito evidente la complessità dei meccanismi alla base della etio-patogenesi della cellulite che occorre tener presente per un corretto approccio terapeutico che non può che essere globale.

Attualmente, la dermo-ipodermosi viene considerata una istoangiopatia che si caratterizza nella sua evoluzione per fenomeni di stasi capillaro-venulari con trasudazione e sovraccarico linfatico, malnutrizione degli adipociti, attivazione fibrocitaria con neofibrillogenesi, formazione di micro-macronoduli e collagenizzazione con retrazione a tipo cicatriziale delle aree colpite.

Clinicamente si distinguono tre forme che hanno una diversa responsività al trattamento mesoterapico: compatta, edematosa e molle.

La cellulite compatta è dura e granulosa al tatto che può provocare dolore, non presenta modificazioni posturali.

La forma edematosa si presenta all'esame clinico-palpatorio, granulosa e pastosa, spesso molto dolente anche spontaneamente. Sono rilevabili segni obbiettivi di insufficienza veno-linfatica in modo più marcato che non nelle altre forme.

Il trattamento mesoterapico, se correttamente impiegato, ha in questi due quadri, buone possibilità di riuscita.

La cellulite molle, si manifesta solitamente in donne con più di quaranta anni di età. Spesso appare come l'evoluzione di una forma compatta, a seguito di dimagramenti troppo rapidi e di trattamenti massoterapici mal condotti. È raramente dolente. Il tessuto appare mobile in senso gravitazionale e ruota sotto le dita. In questa forma, solo l'attività fisica abituale, ha qualche possibilità di riuscita.

La diagnosi è squisitamente clinica mediante il rilievo di una delle tre forme descritte e di alcuni elementi caratterizzanti come la tipica granulosità del tessuto e l'aspetto a «buccia d'arancia» e/o a «trapunta».

La diagnosi clinica, può essere confortata da accertamenti strumentali fra i quali vanno annoverati la xeroradiografia, l'ecografia e la termografia.

Soprattutto quest'ultima, appare particolarmente interessante per la innocuità della metodica e gli aspetti caratteristici forniti.

È possibile identificare due diversi quadri termografici:

- a piccole e medie aree ipertemiche rotondeggianti, con distribuzione simmetrica in campo ipotermico.
- a grandi aree ipertermiche con invaginazioni ipotermiche, irregolari e asimmetriche.

Solitamente, il primo quadro si riscontra nei soggetti più giovani mentre il secondo è tipico delle fasi più avanzate della dermo-ipodermosi e pertanto è di normale riscontro dopo i 35-40 anni.

FIG. 1. TELETERMOGRAFIA (OSSERVAZIONE PERSONALE): PZ. DI ANNI 19; QUADRO TERMOGRAFICO A PICCOLE E MEDIE AREE IPERTERMICHE CON GRADIENTE DI +1°C CIRCA, ROTONDEGGIANTI E CON DISTRIBUZIONE SIMMETRICA IN CAMPO IPOTERMICO.

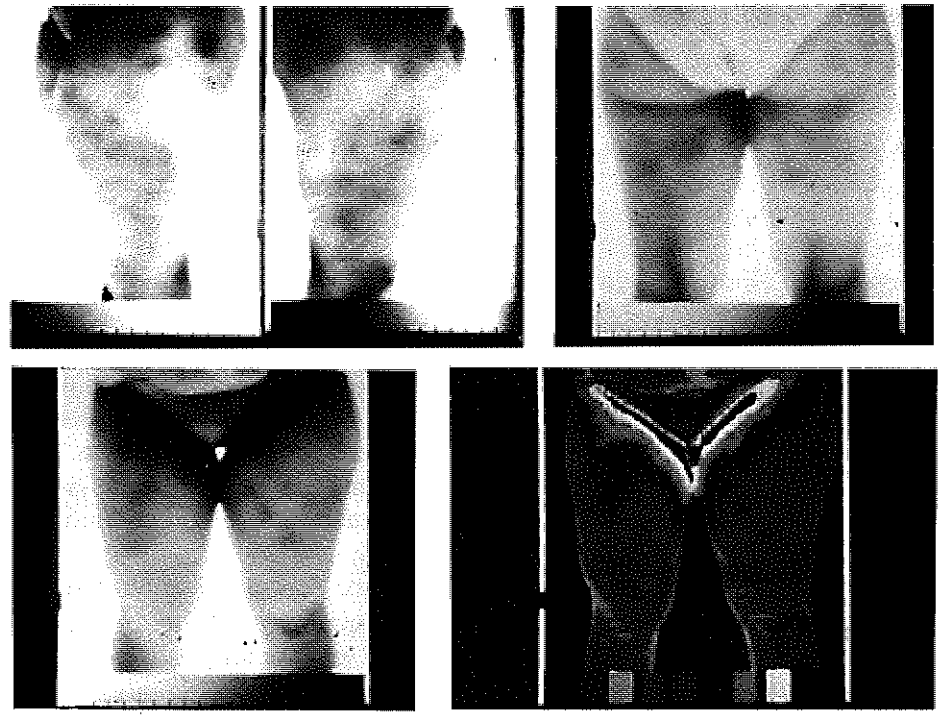
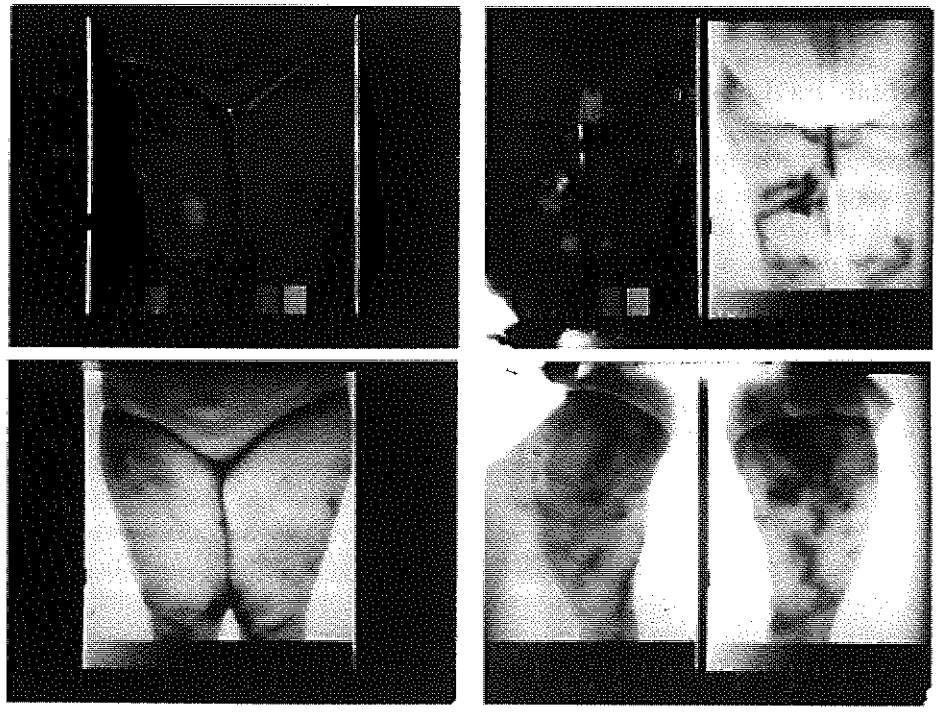


FIG. 2 - TELETERMIGRAFIA (OSSERVAZIONE PERSONALE): PZ SI ANNI 19-39; QUADRO TERMOGRAFICO A GRANDI AREE IPERTERMICHE CON GRADIENTE DI +2°C CIRCA E CON ZONE DI +3°C, IRREGOLARI PER FORMA E DISTRIBUZIONE ASIMMETRICA CON INVAGINAZIONI IPOTERMICHE.



MATERIALI E METODI

La mesoterapia è un nuovo metodo di introduzione del farmaco proposta per la prima volta in Francia nel 1958 da M. Pistor. Essa consiste nell'effettuare multiple iniezioni mesodermiche iniettando piccole quantità di farmaco, in modo da ottenere una distribuzione omogenea dello stesso.

Per l'espletamento di tale pratica terapeutica ci si serve di: aghi, per lo più uniuso, di 4mm. di lunghezza e con 4/10 di mm. in spessore (aghi di Lebel) i quali possono essere usati singolarmente, o più spesso, come accade nella cellulite dove sono da coprire vaste aree, vengono applicati su particolari supporti metallici, o anche uniuso, chiamati multiiniettori.

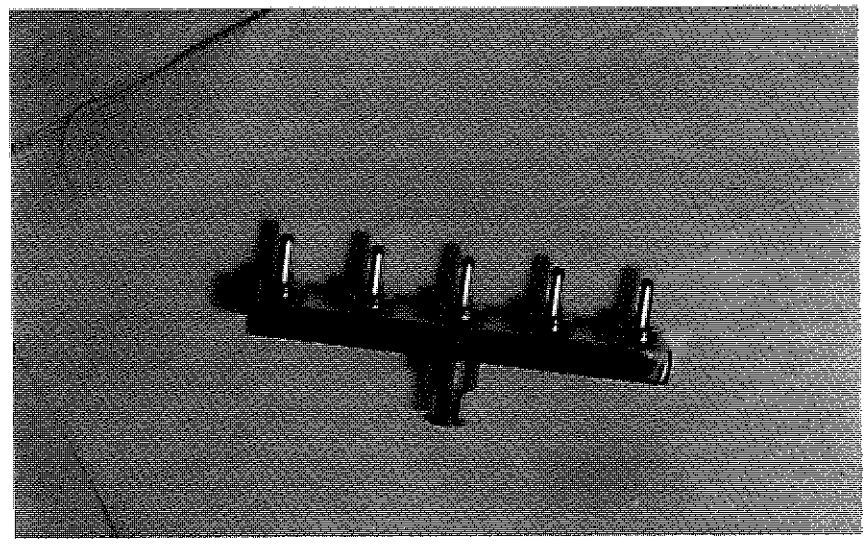
Esistono tre forme diverse di multiiniettori: due circolari che portano diciotto e sette aghi, e uno lineare per cinque aghi.

I multiiniettori, vengono montati su di una comune siringa che conterrà il medicamento.

Nella esperienza personale, si è data sempre la preferenza al multiiniettore lineare e, in alcuni casi al mono-ago, perchè ritenuto meno traumatizzante e di più agevole impiego.

I farmaci utilizzati sono i seguenti:
- amminofillina per la capacità delle basi xantiniche, di inibire la fosfodiesterasi con accumulo di AMPc e attivazione della lipasi intradipocitaria inattiva e quindi maggior scissione dei trigliceridi;
- estratto di Hippocastano per le ben note proprietà antiessudativa e vasoattiva dell'escina;
- troxerutina e carbazocromo per la loro attività vasoprotettiva e vasoattiva;
- coenzima A come catalizzatore di processi biochimici per migliorare il metabolismo locale.

FIG. 3



CASISTICA

Sono state trattate n. 15 pz. di sesso femminile con età così distribuita:
anni 17 n. 1 pz.; anni 19 n. 2 pz.; anni 20 n. 1 pz.; anni 32 n. 2 pz.; anni 35 n. 1 pz.; anni 37 n. 2 pz.; anni 44 n. 1 pz.; anni 51 n. 1 pz.; anni 54 n. 1 pz..

In 12 casi era ben evidente familiarità per la dermo-ipodermosi. In 3 casi vi erano segni evidenti di insufficienza venosa mentre in altri 7 veniva riferita sintomatologia suggestiva per sindr. prevaricosa. La stipsi era presente in 6 casi. Solo in un caso non si rilevava alimentazione irregolare e/o vita sedentaria. Altri fattori etiologicamente rilevanti riscontrati sono stati: assunzione di estro-progestinici (1), irregolarità mestruali (2), patologia tiroidea (2), alterazioni della statica arti inferiori per displasia congenita dell'anca (1).

L'accumulo cellulitico era localizzato soprattutto alla faccia latero-posteriore delle cosce e faccia mediale delle ginocchia; in un caso è stato trattato anche un accumulo nucale.

Sono state eseguite mediamente otto sedute mesoterapiche con la seguente cadenza:
- le prime due o tre sedute ad intervallo settimanale;
- le altre tre o quattro sedute ad intervalli di quindici giorni;
- le ultime mensilmente.

Collateralmente al trattamento mesoterapico, si è instaurata terapia dietetica e di moto (esercizi per gruppi muscolari), frigoterapia con un gel composto da escina, eparina sodica e fostatidilcolina. Sono state inoltre fornite norme igieniche per la correzione di altri eventuali fattori di rischio presenti (stipsi, insuff. veno-linfatica, posture viziate, etc.).

I risultati ottenuti sono stati buoni in undici casi per il miglioramento della obbiettività locale, per la riferita sensazione di benessere e per la maggior accettazione del proprio corpo.

In quattro casi il risultato è stato nullo o assai mediocre; trattavasi dei casi più inveterati o che non hanno eseguito il trattamento collaterale prescritto.

Per concludere, sembra poter trarre da questa mia prima esperienza, che la dermo-ipodermosi cellulitica andrebbe aggredita precocemente (senza attendere l'evoluzione in senso sclero-cistico dove poco può essere fatto) e in modo globale se si vuole controllare adeguatamente una patologia che a torto, spesso, viene ritenuta esclusivamente un inestetismo.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Ribuffo, C. A. Bartoletti, *«La cellulite»*; Editrice Salus Internazionale/83.

2. C. A. Bartoletti, R. Gualtierotti, F. Tomaselli, *«Mesoterapia e frigoterapia con gel nel trattamento della cellulite con flebolinfedemi negli arti inferiori»*; Giornale di mesoterapia volume 1 numero 2-Editrice Salus Internazionale/81.
3. A. Caniato, G., Scondotto, *«Terapia della stasi venosa e linfatica complicata da cellulite con Ateroid 50 LRU»*; Giornale di mesoterapia volume 4 numero 1-Editrice Salus Internazionale/84.
4. V. Petruzzellis, A. Velon G., Starage, F. Rantuccio, *«Studio ossimetrico cutaneo sull'attività dell'Ateroid 50 LRU per via mesoterapica nel trattamento della cellulite»*; Giornale di mesoterapia volume 4 numero 2-Editrice Salus Internazionale/84.

A. SERINELLI*, E. DIVINCENZO*
C. FRAGASSO**, S. NICOLETTI**, F. GIOCOLI**
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale di Matera
**Centro di Ginecologia preventiva: Primario* Dott. A. SERINELLI
***Scuola Autonoma di Ostetricia di Matera: Direttore* Prof. G. GIOCOLI

MODIFICAZIONI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA IN GRAVIDANZA

INTRODUZIONE

La pressione arteriosa (PA) ha come significato funzionale il superamento delle resistenze presenti nel territorio vascolare dell'organismo.

Essa, oltre ad essere dovuta all'entità delle resistenze arteriose periferiche (RAP), è correlata alla gittata cardiaca (GC), come espresso dalla seguente equazione (1,2): $PA = GC \times RAP$.

La necessità, in condizioni normali, di sostenere la PA media a valori oscillanti intorno a 100 mm Hg, è il requisito utile per il mantenimento di una corretta funzione renale (2).

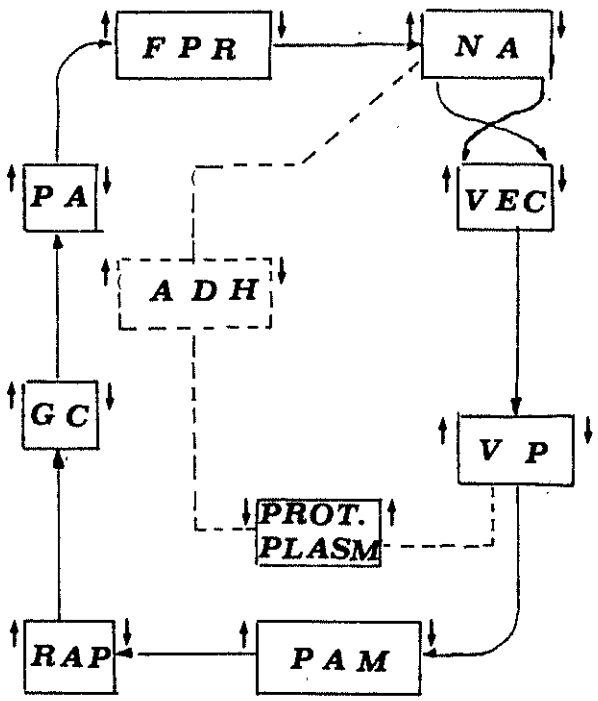
Il gradiente pressorio tra PA sistemica e la pressione presente a livello dei capillari glomerulari è pari al 50% (1).

Il collegamento esistente tra PA e funzione renale fa inoltre supporre che il mantenimento dell'omeostasi volumetrica è strettamente correlata alla PA (2). Aumenti del volume del liquido extracellulare ed il volume plasmatico conducono all'aumento del riempimento cardiaco

e quindi della GC, secondo la legge di Frank-Starling, ed infine della PA (1). Ne consegue un aumento della diuresi, affinchè il bilancio idrico venga conservato.

La fig. 1 esprime la correlazione tra omeostasi volumetrica e PA.

FIG. 1 - CORRELAZIONE TRA OMEOSTASI VOLUMETRICA E PRESSIONE ARTERIOSA (PA).



In gravidanza molti parametri funzionali renali vengono a modificarsi (fig. 2), ma nonostante ciò, anche il bilancio idrico si sposta verso nuovi equilibri più consoni allo stato gravidico, tanto che la ritenzione idrica, oscillante complessivamente da 5.400 ml a 7.000 ml (fig. 3), comporta anche la raccolta di liquidi nei tessuti cutanei, sottocutanei e connettivali, cosicchè può insorgere frequentemente l'edema fisiologica in molte gravide sane (3,4). Essendo la ritenzione idrica accompagnata da quella elettrolitica, viene valutato, relativamente al sodio, un accumulo pari a 500-700 mEq alla fine della gravidanza (5). Poichè il distretto extra-cellulare materno pare assorbire 300 mEq di sodio, il volume plasmatico materno s'incrementa del 50% (6), come punta

massima nel secondo trimestre della gravidanza. Pur avendosi dunque un aumento della GC, la PA della gravida sana non subisce aumenti di valore, anzi come rilevato in una serie di studi (7,8,9,10), a partire dalle prime fasi della gravidanza tende a ridursi. La riduzione della PA è progressiva e continua fino a metà della gravidanza, tanto che i valori minimi sistolico-diastolici, che si riducono di circa 10 mm Hg, vengono raggiunti tra la 20ª e la 24ª settimana (fig. n. 4). Nell'ultimo trimestre la PA risale gradualmente tanto da essere prossima ai livelli pregravidici (II).

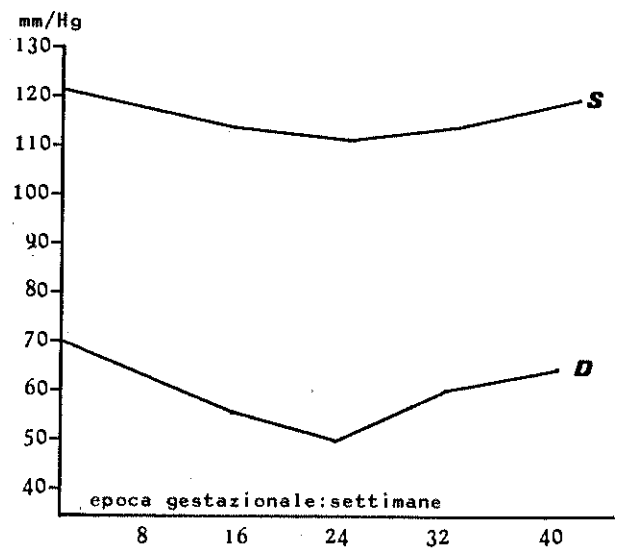
FIG. 2 - MODIFICAZIONE DEI PARAMETRI FUNZIONALI RENALI IN GRAVIDANZA.

FUNZIONE MODIFICATA	MECCANISMO	CONSEGUENZE
Ipolonia e dilalazione delle vie urinarie	Compress. meccanica Progeslerone Eslrogeni	«Spazio morlo» urelerale «Idronefrosi gravidica» Predisposizione alle UTI
Aumenlo dell'ERPF (35%) e della GFR (50%)	HCS (?) HPL (?)	Aumenlo delle clearances (urea, crealinina, ac. urico) Riduzione della POSM
Diminuzione del riassorbimenlo lubulare di ac. urico	(?)	Cl uralo 12-20 ml/min Uricemia: range gravidico 3-4 mg/dl
Incomplelo riassorbimenlo lub. del glucosio	Aumenlo della GFR Superamenlo del Tm	Glicosuria inlermillenle non correlala con i livelli plasmalici
Aumenlo della escr. urinaria degli aminoacidi	Superamenlo del Tm	Aminoaciduria inf. 2 gr/24 ore
Aumenlo della escr. urinaria dei bicarbonati	Alcalosi respiraloria modesla (pCO_2 = 31 mmHg)	Conc. Plasm. dei bicarbonali 18 - 22 mEq/l pH urinario 7,44
Rilenzione sodica (2-6 mEq/die) Aumenlo del riass. di Na+	Aumenlo della fraz. di fillrazione Aldoslerone, eslrogeni HPL, Prolallina, DOC, cortisolo	Bilancio sodico posilivo (accumulo di 950 mEq complessivi)
Riduzione della Kaliùresi	Aum. della press. ureler. Progeslerone	Bilancio positivo del polassio (accumulo di 350 mEq compless).
Rilenzione idrica (v. fig. 3)		Possibili edemi fisiologici Riduzione della POSM

FIG. 3 - RITENZIONE IDRICA A TERMINE DI GRAVIDANZA.

ORGANO	ACQUA ml	PESO g
Feto	2.100-2.500	3.000-3.500
Liquido amniotico	800-1.800	800-1.800
Sangue*	1.000-1.500	1.000-1.500
Utero*	750	1.000
Mammelle*	450	600
Placenta	300-370	400-500
TOTALE	5.400-7.000	6.800-8.900

FIG. 4 - VARIAZIONI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA IN GRAVIDANZA (7, 8, 9, 10).



PAZIENTI E RISULTATI

Attraverso i dati raccolti in uno studio da noi attualmente condotto sui tests di predittività della PIH (Pregnancy Induced Hypertension) abbiamo voluto osservare l'andamento della PA in gravidanza. È stato così possibile confrontare i nostri dati con quelli riportati nella letteratura, disporre di parametri riferibili alla nostra popolazione, valutare le conseguenze pratiche della modificazione della PA in gravidanza, nonchè discuterne le cause.

La nostra ricerca è stata condotta su di un gruppo di 105 gravide sane, che si sono sottoposte a controlli prenatali presso il Centro di Ginecologia Preventiva dell'Ospedale di Matera, con età variabile da 18 a 37 anni, con presenza di diversi gradi di parità e condizioni socio-economiche.

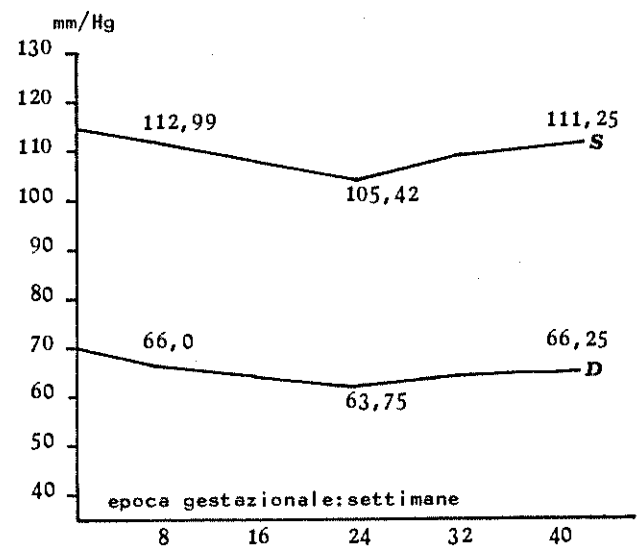
Abbiamo misurato i valori della PA sistolici e diastolici a livello dell'arteria omerale, in condizioni cardiocircolatorie basali ed in decubito laterale sinistro, per un totale di 314 rilevazioni pressorie, a partire dalla 6ª settimana di gestazione fino alla 40ª.

Le rilevazioni sono state per 1/3 effettuate dalla 6ª alla 24ª settimana, i rimanenti 2/3 dalla 25ª fino al termine (probabilmente per una maggior domanda di visite prenatali nella seconda metà della gravidanza).

Sono state escluse da questo studio quelle gravide le quali avevano anamnesi positiva per forme ipertensive e nefropatiche.

Le medie dei valori pressori sono state calcolate settimana per settimana, e nella figura 5 è stato riportato in grafico l'andamento della PA, che mostra il nadir alla 24ª settimana di gestazione (PA sistolica 105 mm/Hg, PA diastolica 63,75 mm/Hg). La PA sistolica ha avuto un range compreso tra 140 ed 80 mm/Hg; la PA diastolica ha presentato un range compreso tra 80 e 55 mm/Hg. Le PA medie sono state rispettivamente 108,2 mm/Hg per la sistolica e 64,79 per la diastolica.

FIG. 5 - MODIFICAZIONI DELLA PA OTTENUTE NEL NOSTRO STUDIO.



CONCLUSIONI

Il presente studio è concorde a quanto ampiamente presentato nella letteratura, ovvero che la PA tende a ridursi progressivamente dall'inizio fino alla metà della gravidanza, per poi risalire altrettanto gradualmente, fino ad approssimarsi ai valori pregravidici, presso il termine. Le cause (fig. 6) di questo fenomeno, ancora piuttosto oscure, sono dovute alla marcata riduzione (10, 12, 13, 14) delle resistenze periferiche.

Mentre come principale fattore emodinamico viene preso in considerazione l'aumento del letto vascolare, dovuto allo sviluppo del circolo utero-placentare, che funziona da grande shunt a «bassa resistenza», probabilmente intervengono anche vasodilatazioni renali e cutanee, che aumentano ulteriormente la capacità vascolare.

FIG. 6 - FATTORI CAPACI DI MODIFICARE LA RAP E LA PA NELLA GRAVIDANZA FISIOLOGICA

Shunt A-V uteroplacentare a bassa resistenza	Riduzione
Vasodilatzione cutanea e renale	Riduzione
Aumentata increzione degli Estr. e del progesterone	Non correlata
Catecolamine (liv. invariati)	Nessuna
Aumento della dopamia:	
- a basse dosi	Riduzione
- a dosi elevate	Aumento
Aumentata increzione della vasopressina ed ossitocina	Inattivazione da parte dell'enzima vasopressinasi: Nessuna
Aumento del sistema renina-AII - aldosterone	Refrattarietà vascolare
Aumento produzione delle prostaglandine (PG):	
- PG E_2	Riduzione
- PG I_2	Riduzione
- TBX A_2 (dati incerti in gravidanza)	Aumento

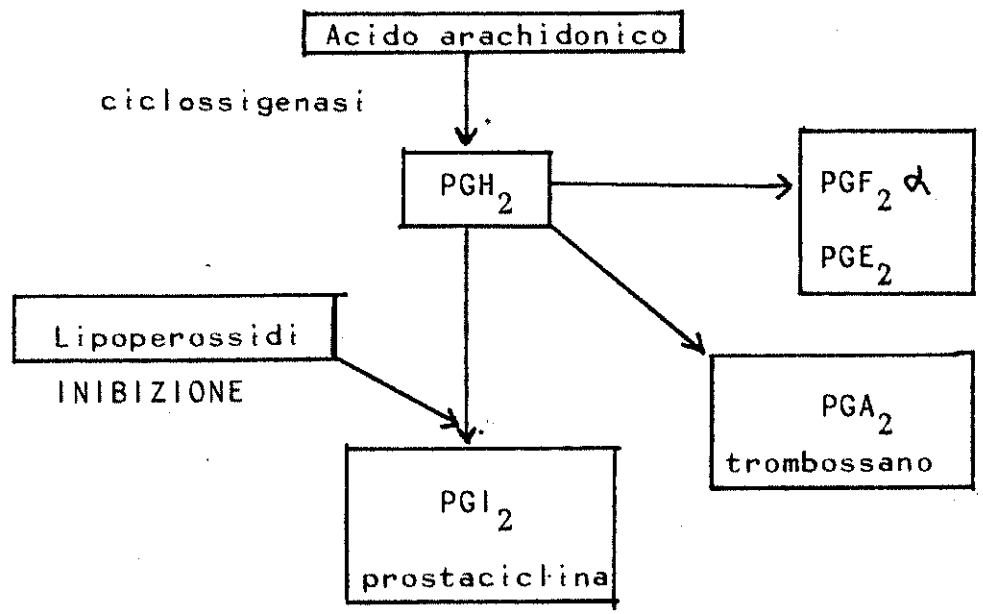
Alcuni ormoni presenti in gravidanza a livelli più elevati rispetto alla non gravida, come gli estrogeni ed il progesterone, sono in grado di determinare il rilasciamento della muscolatura liscia: però, mentre la riduzione delle RAP è massima nella parte iniziale, il livello plasmatico di questi ormoni è più elevato nell'ultimo periodo della gravidanza,

Il metabolismo delle catecolamine sembra inalterato in gravidanza, poichè la concentrazione plasmatica e l'escrezione urinaria di epinefrina

e norepinefrina sono sovrapponibili in soggetti gravidi e non gravidi (7, 15, 16, 17). La dopamina, di contro, aumenta i suoi livelli sierici nella gestante (18).

Alcuni cambiamenti molto significiativi avvengono a carico del sistema renina-angiotensina (19). Il substrato della renina e l'attività plasmatica della renina aumentano (20), come aumenta pure la concentrazione plasmatica della renina, dell'angiotensina II (20) e dell'aldosterone (19). A spiegare questa apparente contraddizione tra riduzione della PA ed incremento quantitativo e funzionale del sistema renina-angiotensina, di recente è stata posta l'attenzione sul ruolo delle prostaglandine I ed E, in quanto la sintesi (fig. n. 7), i livelli tissutali ed ematici e l'escrezione urinaria aumentano significativamente in gravidanza (21,22).

FIG. 7 - SCHEMA DI SINTESI DELLE PROSTAGLANDINE.



Anche esperimenti su animali, in particolare sui ratti Sprague-Dawley (23), indicano che la gravidanza induce una refrattarietà alle sostanze vasocostrittrici per azione vasodilatatrice delle prostaglandine sul muscolo liscio; la somministrazione di indometacina e meclofenamato (inibitori della ciclossigenasi) nei cani e nei topi gravidi (24,25), riducendo le prostaglandine di tipo E, provoca un aumento della PA.

Pur rimanendo nelle incertezze etiologiche, la riduzione della PA in gravidanza è elemento di non trascurabile valore semeiologico.

Alcune ipertensioni croniche, perciò pre-esistenti alla gravidanza, possono essere «mascherate» dalla riduzione della PA, per cui la diagnosi d'ipertensione è possibile prima della 20ª settimana. Inoltre, anche le rare PIH insorgenti nella prima metà della gravidanza possono essere ugualmente «mascherate», per cui bisogna tener conto che, per la diagnosi di PIH, è indicativa un'elevazione della PA media di 20 mm Hg, tra la rilevazione attuale e la precedente.

SOMMARIO

Gli AA., raccogliendo i valori pressori di un gruppo di 105 gravide sane, valutano l'andamento della PA, discutono le cause della sua riduzione a metà gravidanza e mettono in rilievo il significato semeiologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ganong W. F.: *Review of Medical Physiology. 9th Ed.* Lange Med. Publ., Los Altos, California, 1977.
2. Brod J.: *Regolazione della omeostasi volumetrica e della pressione arteriosa.* In Eisenbach G.M., Brod J.: *Rene e gravidanza.* Cap. 7°. Capozzi Ed. Roma, 1981.
3. Weinberger M. H,, Kramer N. J., Petersen L. P., Cleary R. E., Young P. C.: *Sequential changes in the renin-angiotensin-aldosterone system and plasma progesterone concentration in normal and abnormal pregnancy.* Hypertension in pregnancy. John Wiley & Son. N. Y., 1976.
4. Paller M. S., Ferris T. S.: *L'edema gravidico.* Ed. Kurtzman N. A.: *Seminary of Nephrology.* Grune & Stratton Inc. N. Y., 1984.
5. Robb C. A., Davis J. O., Johnson J. A., Braine E. H., Schneider E. G. Bauber J. S.: *Mechanism regulating the renal excretion of sodium during pregnancy.* J. Clin. Invest 49:871, 1970.

6. Pirani B. B. K., Campbell D. M., Macgillivray I.: *Plasma volume in normal first pregnancy.* J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 80:884, 1973.
7. Lindheimer M. D., Katz A. I.: *Renal Function and Disease in Pregnancy.* Lee & Febiger, Philadelphia, 1977.
8. Chesley L. C.: *Hypertensive Disorders in Pregnancy.* Appleton Century Croft, N. Y., 1978.
9. Lindheimer M. D., Katz A. I.: *The Kidney in Pregnancy. In The Kidney.* III Ed. Vol. II. Chap 28. Sounders Company. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janerio, Sydney, Tokio, 1986.
10. Macgillivray I., Rose G. A., Rowe B.: *Blood pressure survery in pregnancy.* Clin. Sci. 37:395, 1969.
11. Katz A. I., Lindheimer M. D.: *Kidney Disease and Hypertension in Pregnancy.* In Textbook of Neprology. Vol. II. Chap. 52. Williams & Wilkins, Baltimore, London, 1986.
12. Hytten F. E., Paitin D.B.: *Increase in plasma volume during normal pregnancy.* J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw. 70.402, 1963.
13. Rudolf A. M., Heymann M. A.: *Circulatory changes during growth in the fetal lamb.* Circ. Res. 26:289, 1970.
14. Rudolf A. M., Heymann M. A.: *Fetal and neonatal circulation and respiration.* Ann. Rev. Physiol. 36:187, 1974.
15. Ledermann R. R., McCaun D. S., Work B. J.: *Hendougenus plasma ephinephrine and norephinephrine in last trimester pregnancy.* Am. J. Obstet. Gynecol. 199:5, 1977.
16. Lindheimer M. D., Katz A. I.: *Normal and Abnormal Pregnancy.* In Arieff A. I., De Fronzo R.: *Fluid Electrolyte and Acid-Base Disorders.* Churchill Livingstone. N. Y. p. 1041, 1985.
17. Lindheimer M. D., Katz A. I.: *Hypertension and pregnancy.* In Genesis J., Kuchel O., Hanset P., Cautin M.: *Hypertension.* McGraw, Hill, Book, N. Y., p. 889, 1983.
18. Perkins C. M., Hancook K. W., Cope G. F., Lee M. R.: *Uterine dopamine in normal primigravid pregnancy and women taking oral contraceptives.* Clin. Sci. 61:423, 1981.
19. Bay W. H., Ferris T. F.: *Factors controlling plasma renin and aldosterone during pregnancy.* Hypertension 1:410, 1979.
20. Weir R. J., Paintin D. B., Brown J. J.: *A serial study in pregnancy of the plasma concentrations of renin, corticosteroids, electrolytes and proteins and of haematocrit and plasma volume.* J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw. 78:590 1971.

21. Terragno N. A., M. C. Giff J. C., Murray S., Terragno A.: *Patterns of prostaglandin production in the bovine fetal and maternal vasculature.* Prostaglandins 16:874, 1978.
22. Remuzzi G., Misiani R., Muratore D., Marchesi D., Livio M., Schieppati A.: *Prostacyclin and human fetal circulation.* Prostaglandins 18:341, 1979.
23. Paller M.S.: *Mechanism of decreased pressor responsiveness to ang. II, Ne, and vasopressin in the conscious pregnant rat.* Am. J. Physiol. 247: H 100, 1984.
24. Ferris T. F., Venuto R. C., Bay H. W.: *Studies of the uterine circulation in the pregnant rabbit.* In Hypertension in Pregnancy. John Wiley & Sons, Oxford, 1976.
25. Terragno N. A., Terragno D. A., Mc Grill J.:*The role of prostaglandines in the control of uterine blood flow.* In Hypertension in Pregnancy. John Wiley & Sons, Oxford, 1976.

A. VITA
Istituto di Scienze Endocrinologiche
Cattedra di Endocrinologia - II Facoltà di Medicina e Chirurgia - Napoli

EFFETTI DELL'IPERPROLATTINEMIA SULLA FUNZIONE GONADICA MASCHILE

L'importanza clinica di una inappropriata secrezione di Prolattina (PRL) è da tempo ben nota e riconosciuta nella donna; meno indagati ed ancora controversi sono, invece, i rapporti che tale ormone contrae nella regolazione della funzione sessuale maschile. Tuttavia, nonostante il riscontro di elevati livelli plasmatici di PRL sia meno frequente nel maschio, la misurazione di questo ormone è di normale routine nella pratica clinica dello studio della sterilità maschile.

È stato accertato che, mentre livelli fisiologici di PRL sono indispensabili per una normale funzione riproduttiva (I), livelli elevati esercitano un'influenza negativa sia sulla steroidogenesi testicolare che sulla spermatogenesi (2-3-4).

La PRL, inoltre, svolgerebbe un ruolo importante nella regolazione dei recettori per l'LH sulle cellule del Leydig; secondo alcuni Autori, infatti, aumenterebbe la capacità di tali cellule di rispondere all'LH, attraverso una aumento numerico dei recettori per l'LH stesso (5-6-7).

Alcuni Autori, ritengono che condizioni di iperprolattinemia anche modesta possono condurre nell'uomo ad una situazione di ipogonadismo con perdita della libido, impotenza ed alterazioni del liquido seminale

nel senso di una diminuzione del volume dell'eiaculato e/o di una diminuzione del numero e della motilità dei nemaspermi (8-9-10).

C'è da sottolineare, inoltre, il molteplice ruolo che la PRL esplicherebbe a livello del sistema riproduttivo. È stato riportato che un eccesso di PRL ha un'azione di tipo inibitorio o modulatorio sul sistema ipotalamo-ipofisi-testicolo e, ciò accade qualunque sia la causa degli aumentati livelli di prolattinemia (11). L'eccesso di PRL non inibisce la liberazione delle gonadotropine a livello ipofisario; infatti, accanto a livelli basali di FSH ed LH normali o lievemente ridotti, la risposta delle gonadotropine al GnRH può essere normale o esagerata (12).

In particolare, l'azione della PRL si esplicherebbe alterando i meccanismi che regolano la sintesi e la liberazione del GnRH ipotalamico, attraverso una aumentata attività del sistema dopaminergico tubero infundibulare, ed inoltre agirebbe a livello del testosterone, interferendo nei meccanismi di conversione a diidrotestosterone, tramite l'inibizione esercitata dalla PRL stessa sulla 5alfa reduttasi (13).

Il presente studio è stato condotto su un gruppo di 12 pazienti, di età compresa tra i 25 ed i 48 anni, ed affetti da problemi di patologia andrologica di diversa eziologia. L'Rx del cranio escludeva la presenza di processi espansivi e mostrava in tutti i soggetti una normale sella turcica. I livelli plasmatici basali di PRL erano moderatamente aumentati (range 19-38 ng/ml); le gonadotropine risultavano normali in condizioni di base; il testosterone mostrava livelli lievemente diminuiti in 4 pazienti (range 2.5-3.0 ng/ml).

Pazienti esaminati	N. 12
Varicocele	n. 3
Pregresso Criptorchidismo	n. 2
Batteriospermia asintomatica	n. 5
Ipertrofia benigna della prostata	n. 2

La riduzione del tasso plasmatico del testosterone in condizioni di iperprolattinemia sarebbe dovuta ad un'azione della PRL sulle cellule di Leydig e non mediata da modificazioni della secrezione gonadotropinica (14). Tuttavia, non è da escludere l'ipotesi che la PRL possa interferire sulla produzione di testosterone anche attraverso un aumento della secrezione di androgeni surrenalici, in particolare DEA; infatti, è stata dimostrata una correlazione significativa tra i tassi plasmatici di PRL e di DEA (15).

Il riscontro di testosterone nei limiti della norma concorda con i dati di alcuni A. (16) che, accanto ad una riduzione della concentrazione

plasmatica di testosterone, hanno riscontrato livelli normali di testosterone in pazienti iperprolattinemici ed affetti da impotentia coeundi. Si ritiene, inoltre, che la secrezione di testosterone sia la conseguenza di un lungo periodo di iperprolattinemia; e che, un breve e moderato aumento dei livelli circolanti di PRL non influenzerebbe la secrezione basale di testosterone e di gonadotropina (17).

Una riduzione della libido e della potenza sessuale è stata riferita da 2 dei 12 pazienti considerati; e, secondo alcuni Autori (18) il trattamento con testosterone non normalizza la libido nei maschi iperprolattinemici, e questa mancata risposta potrebbe dipendere da un effetto inibitorio esercitato da un eccesso di PRL sui centri ipotalamici e sul metabolismo del testosterone (19). La sintomatologia regredisce completamente non appena si riportano alla norma i livelli di PRL plasmatica (11). Ciò potrebbe indicare che la PRL può causare impotenza indipendentemente dalla sua secrezione testicolare (20).

Per quanto riguarda il riscontro di alterazioni della spermatogenesi, si è dimostrato un dato non costante; infatti, 5 dei pazienti presentavano alterazioni del quadro seminale, nel senso di una diminuzione del numero di spermatozoi («20 milioni/ml) e della motilità («70% dopo la I°h). Questo dato concorda con quello di alcuni Autori (12-21).

La terapia con bromocriptina, probabilmente attraverso un'azione sui sistemi dopaminergici influenzanti il release del GnRH e, inducendo una riduzione dei livelli plasmatici di PRL, si accompagnerebbe ad una normalizzazione del quadro ormonale e seminologico, determinando un ritorno del sistema-ipotalamo-ipofisi-testicolo alle condizioni fisiologiche (11-21-22).

In conclusione, è possibile affermare che la PRL certamente esercita un ruolo stimolatorio sulla funzione riproduttiva; tuttavia, la durata dell'iperprolattinemia è importante nel determinare la comparsa e la gravità del quadro sintomatologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartke A.: *Prolactin and the Physiological Regulation of the Mammalian Testis.* In: The Testis in Normal and Infertile Men. Troen P. and Nankin H.R. eds, Raven Press, New York, 367, 1977.
2. Bixler E.O., Santen R.J., Kales A., Soldatos C.R. and Sharf M. B.: *Inverse Effects of Thioridazine on Serum Prolactin and Testosterone Concentrations in Normal Men.* In: The Testis in Normal and Infertile Men. Treon P. and Nankin H.R. eds., Raven Press, New York, 403, 1977.

3. Rjosk H. K., and Schill W. B.: *Serum prolactin in male infertility.* Andrologia, 11, 297, 1979.
4. Luboshitzky R., Rosen E., Trestian S. and Spitz I. M.: *Hyperprolactinemia and hypogonadism in men: response to exogenous gonado - trophins.* Clinical Endocrinology 11, 217, 1979.
5. Evans W. S., Cronin M. J., and Thorner M. O.: *Hypogonadism in hyperprolactinemia: proposed mechanism.* Frontiers in Neuroendocrinology. Ganong W. F. and Martini L. eds, Raven Press, New York, 7, 77, 1982.
6. Richards J. S., and Williams J.J.: *Luteal cell receptor content for prolactin (PRL) and Luteinizing Hormone (LH): Regulation by LH and PRL.* Endocrinology, 99, 1571, 1976.
7. Winters S.J. and Troen P.: *Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinemia.* Clinical Endocrinology, 21, 257, 1984.
8. Franks S., Jacobs H. S., Martin N. and Nabarro J. N. D.: *Hyperprolactinemia and impotence.* Clinical Endocrinology, 8, 277, 1978.
9. Falaschi P., Frajese G., Sciarra F., Rocco A. and Conti C.: *Seminal fluid alterations due to metoclopramide-induced hyperprolactinemia in man.* In: Prolactin and Human Reproduction. Crosignani P. G. and Robyn C. eds, Academic Press, London and New York, 421, 1977.
10. Segal S., Polishuk W.Z., Ben-David M.: *Hyperprolactinemic male infertility.* Fertil. Steril. 26, 1425, 1976.
11. Thorner M. O., Edwards C. R. W., Hanker J. P., Abraham G. and Besser G. M.: *Prolactin and gonadotrophin interaction in the male.* In: *The Testis in Normal and Infertile Men.* Troen P. and Nankin H. eds, Raven Press, New York, 351, 1977.
12. Thorner M. O. and Besser G. M.: *Hyperprolactinemia and gonadal function: results of bromocriptine treatment.* In: *Prolactin and human reproduction.* Crosignani P.G. and Robyn C. eds, Academic Press, London, 285, 1977.
13. Magrini G., Ebiner J. R., Burckhardt P., Felber J. P.: *Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in man.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 944, 1976.
14. Charreau E. H., Attramadal A., Torjesen P. A., Purvis K., Calandra R., and Hansson V.: *Prolactin binding in rat-testis: specific receptors in interstitial cells.* In: *The Testis in Normal Infertile Men.* Troen P. and Nankin H. eds Raven Press, New York, 387, 1977.
15. Large D. M. and Anderson D. C.: *Twenty-four hour profiles of circulating androgens and oestrogens in male puberty with and without gynecomastia.* Clinical Endocrinology, 11, 505, 1979.

16. Thorner M. O.: *Prolactin.* Clinics Endocrinol. and Metab. 6, 1, 201, 1977.
17. Faglia G., Beck-Peccoz P., Travaglini P., Ambrosi B., Rondena M., Paracchi A., Spada A., Weber C., Bara R., and Bouzin A.: *Functional studies in hyperprolactinemic states.* In: Prolactin and human reproduction. Crosignani P. G. and Robyn C. eds, Academic Press, London, 225, 1977.
18. Carter J.N., M. D., F. R. A. C. P., Tyson J.E., M. D., F. R. C. S. (C.), Tolis G., MD, C. S. P. Q., Van Vliet S., M. D., Faiman C., M. D. F. R. C. P. (C.) and Friesen H.G., M. D., F. R. C. P. (C.): *Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men.* N. Engl. J. Med. 299, 16, 847, 1978.
19. Tolis G. and Van Vliet S.: *Leydig cell function in hyperprolactinemia.* Clinical Research, 24, 279, 1976.
20. Wayne Bardin C.: *Pituitary-Testicular axis. In: Reproductive Endocrinology.* Yen and Yaffe eds, W. B. Saunders Company, 177, 1986.
21. Fonzo D., Faglia G., Ambrosi B., Gaggini M., Gallone G., Moriondo P., Travaglini P., and Barbaro R.: *The role of prolactin in the regulation of male sexual funcitions. In: Recent progress in andrology.* Frajese G., Hafez E.S.E., Conti C., Fabbrini A. eds, Raven Press New York, 147, 1981.
22. Nagulesparen M., Ang V., and Jekins J.S.: *Bromocriptine treatment of males with pituitary tumors hyperprolactinemic and hypogonadism.* Clinical Endocrinology, 9, 73, 1978.

A. VITA
Istituto di Scienze Endocrinologiche
Cattedra di Endocrinologia - II Facoltà di Medicina e Chirurgia - Napoli

VALUTAZIONE DEI LIVELLI PLASMATICI DELLE GONADOTROPINE NELL'IPERTROFIA BENIGNA DELLA PROPOSTA

Da molto tempo e da numerosi Autori, è stata ricercata e sospettata una patogenesi endocrina responsabile dell'ipertrofia benigna della prostata (IBP) (1-2).

È stato riportato, infatti, che il processo di senescenza nell'uomo adulto normale è accompagnato da una cambiamento dello stato ormonale (3). Si ritiene che i livelli plasmatici degli androgeni diminuiscano significativamente nel maschio anziano; in particolare, i livelli circolanti e la produzione testicolare di testosterone e di 5alfa diidrotestosterone mostrano un decremento dopo la sesta decade (4), mentre aumentano i livelli plasmatici di FSH e di LH. Tuttavia, secondo alcuni Autori (5), non tutti gli uomini adulti hanno elevati livelli di LH e ciò suggerisce l'ipotesi della esistenza di due differenti popolazioni aventi normali o alti livelli di LH.

È stato riportato (6) che livelli elevati di 5alfa diidrotestosterone possono sopprimere la secrezione di LH, senza alterare la produzione di FSH; ed inoltre, i livelli di 5alfa diidrotesterone aumentano nei soggetti affetti da IBP (7).

In questo studio, sono stati presi in esame 14 soggetti affetti da IBP.

L'età dei pazienti era compresa tra i 32 ed i 65 anni. La diagnosi di IBP era stata posta mediante esplorazione rettale e dopo aver eseguito gli esami chimici ed ematologici di routine. Inoltre, in tutti i pazienti, è stato praticato il dosaggio plasmatico per l'FSH, l'LH, e la prolattina.

La stessa valutazione è stata eseguita in 8 soggetti adulti normali, di età compresa tra i 36 ed i 70 anni.

L'esame dei risultati mette in evidenza che i livelli plasmatici di FSH e di LH aumentano con l'età nei soggetti normali.

Nei pazienti affetti da IBP non si è osservata, comunque, alcuna variazione significativa dei livelli di FSH rispetto ai soggetti di controllo.

I livelli circolanti di LH, al contrario, mostrano una diminuzione nei pazienti con IBP.

FIG. 1 - CONCENTRAZIONE DELL'FSH NEI SOGGETTI NORMALI (•) E NEI PAZIENTI CON IPERTROFIA BENIGNA DELLA PROSTATA (Δ).

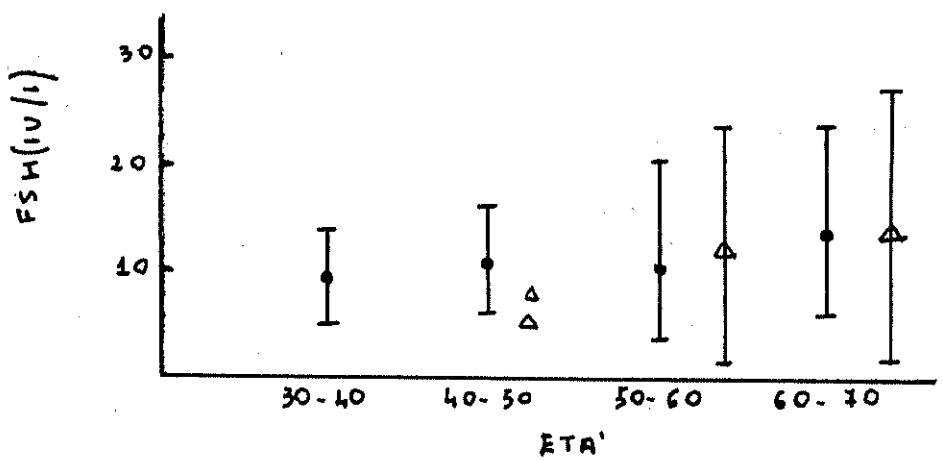
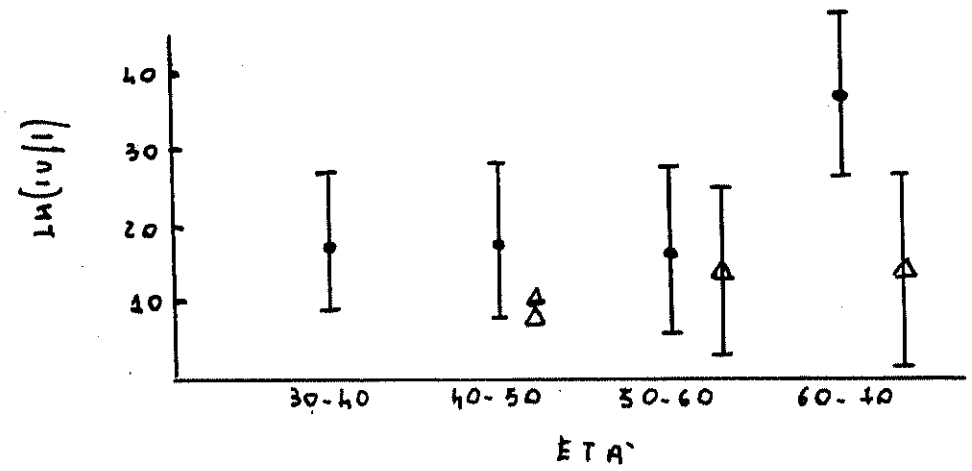


FIG. 2 - CONCENTRAZIONE DELL'LH NEI SOGGETTI NORMALI • E NEI PAZIENTI CON IPERTROFIA BENIGNA DELLA PROSTATA (Δ)



Per quanto riguarda la valutazione dei livelli di prolattina, alcuni Autori riferiscono un decremento dei livelli plasmatici di tale ormone nei soggetti con IBP. Tuttavia, in questo studio, alcuna alterazione significativa è stata osservata nei livelli di prolattina e nel confronto con i controlli.

In conclusione, ed in accordo con alcuni Autori (8-9), si può affermare che l'unica differenza significativa, nel confronto con i pazienti affetti da IBP, è il decremento dei livelli di LH che essi presentano. Questa diminuzione è dovuta alla presenza, nella prostata ipertrofica, di alte concentrazioni di 5alfa diidrotestosterone o di qualche altro metabolita del testosterone (3) in grado di sopprimere la secrezione di LH.

Inoltre, è stato riportato (10) che la rimozione dell'adenoma prostatico non modifica i livelli di FSH e di LH. Ciò, potrebbe significare che la presenza di basse concentrazioni di LH è la conseguenza di un prolungato feed-back negativo, esercitato a livello ipotalamico, da parte di uno o più fattori che prendono origine dalla stessa prostata ipertrofica.

1. Siiteri P. K. and Wilson J. D.: *Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I) The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man.* The Journal of Clinical Investigation, 49, 1737, 1970.
2. Pazzagli M., Forti G., Cappellini A. and Serio M.: *Radioimmunoassay of plasma dihydrotestosterone in normal and hypogonadal men.* Clinical Endocrinology, 4, 513, 1975.
3. Hammond G. L., Kontturi M., Maattala P., Puukka M. and Vihko R.: *Serum FSH, LH and prolactin in normal males and patients with prostatic diseases.* Clinical Endocrinology, 7, 129, 1977.
4. Vermeulen A. and De SY W.: *Androgens in patients with begnin prostatic hyperplasia before and after prostatectomy.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 1250, 1976.
5. Ryan R. J. and Faiman C: *Radioimmunoassay of FSH and LH in human serum: the effects of age and infusion of several polyamines in males.* Gonadotrophins. Rosemburg E. eds. Geron-X Inc. California, 333.
6. Stewart-Bentley M., Odell W. and Horton R.: *The feed-back control of luteinizing hormones in normal adult men. J.* Clin. Endocrinol. Metab. 38, 545m 1974.
7. Horton R., Hsieh P., Barberia J, Pages L. and Cosgrove M.: *Altered blood androgens in elderly men with prostate hyperplasia.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 793, 1975.
8. Hammond G. L., Kontturi M., Vihko P., and Vihko R.: *Serum steroids in normal males and patients with prostatic diseases.* Clinical Endocrinology, 9, 113, 1978.
9. Geller J., Albert J., Lopez D., Geller S. and Niwayama G.: *Comparison of androgen metabolites in begnin prostatic hypetrophy and normal prostate.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 686, 1976.
10. Hammond G. L., Lukkarinen O., Vihko P., Kontturi M. and Vihko R.: *The hormonal status of patients with begnin prostatic hypertrophy: FSH, LH, TSH and prolactin responses to releasing hormones.* Clinical Endocrinology, 10, 545, 1979.

A. MARTEMUCCI
Università degli Studi di Bari
Istituto di Medicina del Lavoro: Direttore Prof. L. AMBROSI

RISULTATI DEL CONTROLLO AUDIOMETRICO DI OPERAI DI UNA OFFICINA DI RIPARAZIONE FERROVIARIA

RIASSUNTO

L'Autore riporta i risultati del controllo audiometrico di 118 lavoratori di una officina di riparazione ferroviaria eseguito per l'anno 1985.

Sono risultati inquadrabili nella classe di rischio D il 12% della popolazione testata.

PREMESSE

La prevenzione nel campo della Medicina del Lavoro si estrinseca attraverso due momenti altrettanto importanti ed indispensabili, oltre che complementari: la prevenzione primaria, che ha il fine di rendere il luogo di lavoro idoneo per quasi tutti i lavoratori; la prevenzione secondaria, che ha come fine la conservazione dello stato di salute ed individua i lavoratori che per particolari condizioni personali presentino una sensibilità più accentuata per particolari tossici.

Di qui nasce la necessità di monitorare sia l'ambiente di lavoro che i lavoratori esposti.

Nel lavoro che qui di seguito discuteremo, prenderemo in considerazione un particolare aspetto del monitoraggio biologico di lavoratori esposti a rumore.

MATERIALI E METODI

L'indagine esamina i risultati del monitoraggio strumentale di lavoratori di una officina di riparazione ferroviaria eseguiti per l'anno 1985 dall'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Bari.

Questo tipo di officina presenta tutte le caratteristiche di una lavorazione metalmeccanica con i rischi tipici ad essa connessa: fumi di saldatura, polvere di metalli ferrosi, aerosol di vernici, Pb, Co, Rumore.

La nostra attenzione si soffermerà su quest'ultimo aspetto, rilevante nel determinismo dell'ipoacusia da trauma acustico cronico. Per tutti i lavoratori è stata eseguita una audiometria tonale liminare in cabina silente e dopo un riposo acustico di almeno 16 ore. Gli audiogrammi sono stati poi valutati secondo il metodo proposto da Rossi (1979). Secondo tale metodo vengono prese in considerazione gli aumenti bilaterali di soglia della via aerea sulle frequenze 2.000 - 3.000 e 4.000 Hz. I valori ottenuti si sommano ed al risultato si sottrae la quota spettante alla socio-acusia e si divide il valore ottenuto per 6 e si ottiene un risultato che l'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Bari classifica secondo le seguenti classi di rischio: A - fino a 20 (nella norma); B - fino a 25 (iniziale innalzamento della soglia uditiva senza danno dell'udito sociale; si consiglia l'uso di mezzi di protezione acustica individuale); C - fino a 35 (innalzamento della soglia uditiva senza danno dell'udito sociale; obbligo dell'uso di mezzi di protezione acustica individuale); D - oltre i 35 (ipoacusia bilaterale da ricontrollare. Non idoneo a mansioni che espongono a livelli sonori superiori agli 85 dB(A) Leq.).

I soggetti in classe D, prima di procedere alla certificazione, sono sottoposti, quindi, ad ulteriori controlli per stabilire l'esistenza o meno di una ipoacusia da rumore, per la quale scattano anche gli obblighi di legge (primo certificato I.N.A.I.L., denuncia all'Ispettorato del Lavoro).

La popolazione testata consta di 118 lavoratori ed abbiamo calcolato le curve audiometriche medie in rapporto all'età, alla anzianità

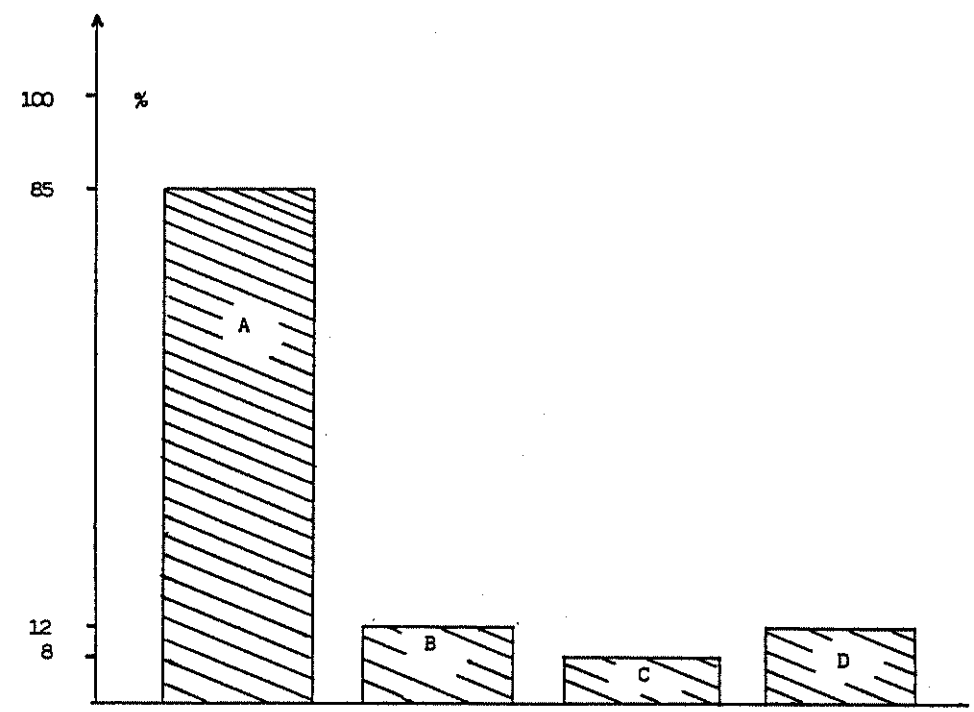
lavorativa ed alla mansione, la curva totale media di tutta la popolazione testata, con l'età media, l'anzianità lavorativa media e l'indice di Rossi medio, classificando i risultati secondo le classi A - B - C - D, di cui abbiamo già riferito.

RISULTATI

La popolazione testata ha un'età media di 37,6 anni ed una anzianità lavorativa media di 11,2 anni. La curva audiometrica media di tutta la popolazione ha un indice di Rossi pari a 16,7 classificabile nella classe A.

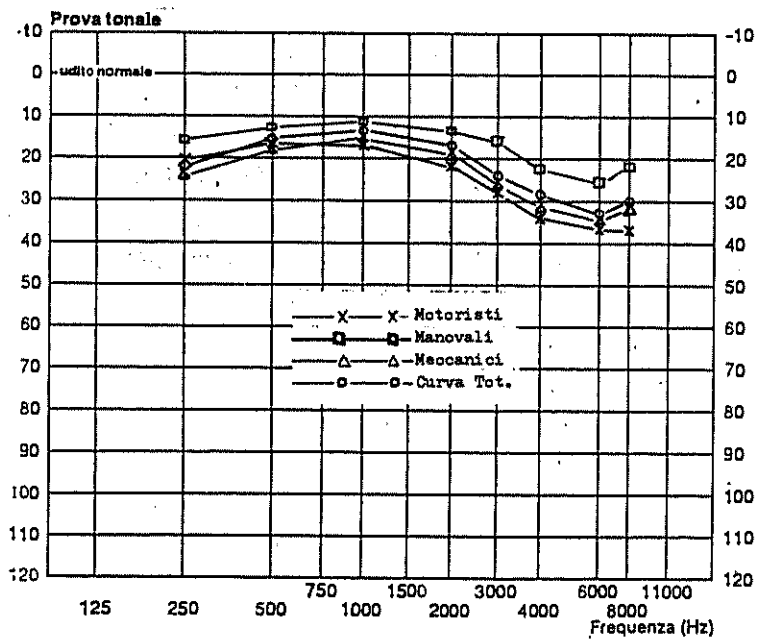
Nella Tab. 1 abbiamo riportato in forma grafica il valore percentuale delle classi di rischio. Si può rilevare che l'85% dei lavoratori è classificabile come A, il 12% come B, l'8% come C ed il 12% come D.

TAB. 1 - RAPPRESENTAZIONE IN % DELLE CLASSI DI RISCHIO DELLA POPOLAZIONE TESTATA



Nella Tab. 2 abbiamo riportato le curve audiometriche medie sia del totale dei lavoratori che per alcune mansioni numericamente più rappresentative. Osservando tali curve si nota come il dip sia più accentuato per le frequenze 4.000 e 6.000 Hz con una risalita per la 8.000, configurando una classica curva a becco di cucchiaio. L'interessamento notevole anche dei 6.000 Hz è da ricondurre, a nostro avviso, alle caratteristiche del rumore nell'officina in questione. Come in quasi tutte le industrie metalmeccaniche, prevalgono i rumori impulsivi, ad alta energia, ad insorgenza puntiforme e molteplice, aleatoria, non programmabile. Tali rumori sono dovuti all'uso di martelli, alla battitura di lamiere, a cadute di pezzi metallici ecc., che avvengono per tempi brevi in varie posizioni dell'officina.

TAB. 2 - CONFRONTO FRA LA CURVA TOTALE MEDIA E LE CURVE DELLE MANSIONI NUMERICAMENTE PIÙ RAPPRESENTATIVE



Suddividendo la popolazione testata secondo le varie mansioni (Tab. 3), si nota che le rispettive curve audiometriche si collocano nella classe di rischio A, tranne quella dei battilamiera i quali presentano

un innalzamento della soglia uditiva maggiore rispetto alle altre mansioni inquadrabile nella classe B, e quelle dei saldatori che si colloca in C.

TAB. 3 - VALORE MEDIO DI INNALZAMENTO DELLA SOGLIA UDITIVA PER LE DUE ORECCHIE IN RAPPORTO ALLA MANSIONE LAVORATIVA

MANSIONE	n. Soggetti	ETÀ $\bar{X}$	ANZIANITÀ LAVORATIVA	KHz 0,25	0,5	1	2	3	4	6	8	ROSSI	A n.	A %	B n.	B %	C n.	C %	D n.	D %
MOTORISTA	25	39,2	14,0	20,1	17,6	17,2	21,0	28,4	33,6	35,9	35,9	17,4	16	64	3	12	2	8	4	16
MANOVALE	27	35,7	7,3	15,3	12,7	11,1	12,5	16,2	21,3	24,2	21,5	11,7	24	88,8	2	7,4	1	3,7		
MECCANICO	31	41,8	12,2	23,3	18,0	15,7	18,6	25,1	31,1	34,1	31,6	18,7	19	61,2	5	16,1	3	9,6	4	12,9
BATTILAMIERA	10	36	10,4	30,5	21,2	19,2	21,0	24,7	33,2	31,5	27,0	20,3	7	70	1	10			2	20
TORNITORE	9	21,4	9,2	17,5	13,0	12,2	15,0	18,6	21,6	25,8	25,5	15,7	7	77,7			2	22,2		
FALEGNAME	7	41,8	14,1	18,5	15,7	11,7	11,7	16,7	25,3	31,7	27,5	8,6	7	100						
ASS. TECNICO	5	37,4	11,4	16,0	10,5	10,5	14,0	17,9	21,5	32,0	35,0	11,2	4	80	1	20				
SALDATORE	4	40,2	18,7	27,5	21,8	18,7	25,0	40,0	48,1	48,1	56,2	30,8	1	25			1	25	2	50

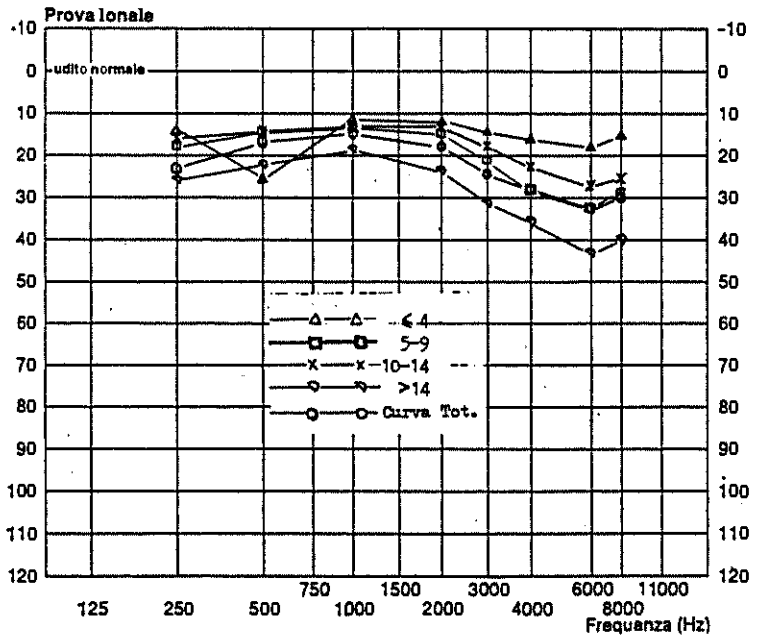
Inoltre confrontando le curve medie delle mansioni numericamente più rappresentative (motoristi-manovali-meccanici) con la curva totale media (Tab. 2), si desume che solo i motoristi hanno un innalzamento della soglia uditiva nettamente maggiore, mentre i manovali presentano una curva più bassa. Ciò conferma che i motoristi sono esposti ad intensità sonore più elevate (considerata anche la scarsa differenza di età e di anzianità lavorativa fra le due mansioni citate).

Analizzando la popolazione secondo l'anzianità lavorativa (Tab. 4) si evince che questo parametro non ha una importanza determinante nell'innalzare la soglia uditiva, considerando che le varie fasce di anzianità lavorativa presentano un indice di Rossi medio classificabile nella classe di rischio A, tranne quella che comprende i lavoratori con più di 14 anni di anzianità in cui l'indice di Rossi si colloca in B. Fattore questo ancora più evidente se si rapporta la curva totale media a quella di anzianità lavorativa (Tab. 5): infatti solo la fascia 14 anni presenta un innalzamento della soglia uditiva maggiore.

TAB. 4 - VALORE MEDIO DI INNALZAMENTO DELLA SOGLIA UDITIVA PER LE DUE ORECCHIE IN RAPPORTO ALL'ANZIANITÀ LAVORATIVA

ANZIANITÀ LAVORATIVA	n. Soggetti	ETÀ $\bar{X}$	ANZ. LAV. MEDIA	KHz 0,25	0,5	1	2	3	4	6	8	ROSSI	A n.	A %	B n.	B %	C n.	C %	D n.	D %
≤4	18	28,9	3,3	13,8	23,6	11,2	11,9	14,1	16,5	18,4	16,5	12,1	16	88,8	1	5,5	1	5,5		
5-9	34	33,3	7,3	18,3	14,2	12,9	15,0	20,5	28,3	32,0	29,4	17,3	26	76,4	2	5,8	3	8,8	3	8,8
10-14	26	35,9	11,3	17,8	14,3	12,2	13,3	17,5	22,2	26,5	25,2	13,5	21	80,7	2	7,6	1	3,8	2	7,6
>14	40	46,1	17,9	25,5	21,5	18,9	23,8	30,8	37,0	42,1	40,1	20,2	22	55	7	17,5	4	10	7	17,5

TAB. 5 - CONFRONTO FRA LA CURVA TOTALE MEDIA E LE CURVE DELLE FASCE DI ANZIANITÀ LAVORATIVE.



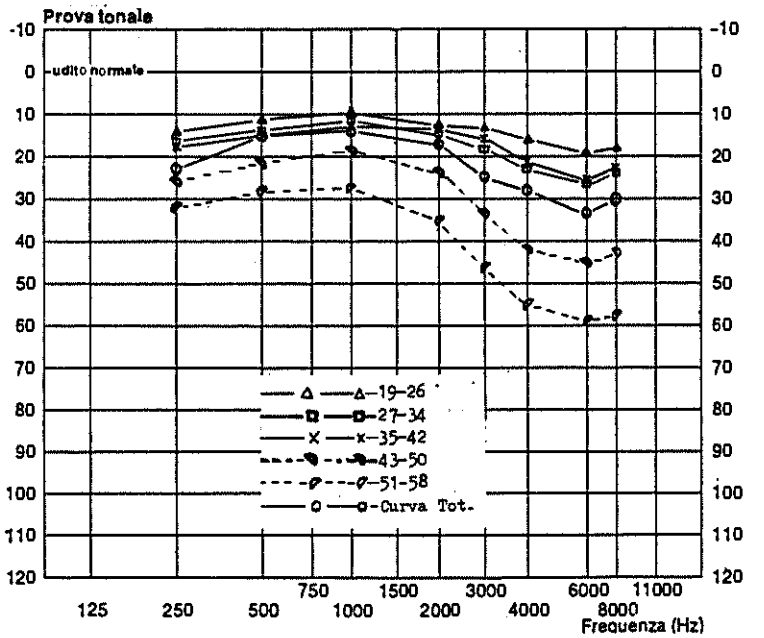
In ultimo analizzando la popolazione secondo le classi d'età (Tab. 6) in rapporto alla socio-acusia, si evidenzia che solo la classe 51-58 anni presenta un indice di Rossi elevato, inquadrabile nella classe C.

TAB. 6 - VALORE MEDIO DI INNALZAMENTO DELLA SOGLIA UDITIVA PER LE DUE ORECCHIE IN RAPPORTO ALLA SOCIO-PRESBIO-ACUSIA

FASCIA D'ETÀ	n. Soggetti	ANZIANITÀ LAVORATIVA	ETÀ $\bar{X}$	KHz 0,25	0,5	1	2	3	4	6	8	ROSSI	A n.	A %	B n.	B %	C n.	C %	D n.	D %
19-26	10	3,7	24	14,2	11,7	11,0	12,2	13,7	16,2	19,0	16,7	13,0	8	80			2	20		
27-34	39	7,5	30,8	16,2	13,0	11,5	13,3	18,3	23,6	26,4	24,6	16,4	30	76,9	3	7,6	3	7,6	3	7,6
35-42	33	11,7	38,0	18,1	14,1	12,1	12,9	15,9	21,0	26,1	23,9	11,3	30	90,9	1	3,0	1	3,0	1	3,0
43-50	24	16,5	45,7	25,3	20,8	18,8	23,5	34,0	41,8	45,1	42,2	21,5	11	45,8	6	25	3	12,5	4	16,6
51-58	12	18,7	54,4	31,6	28,9	27,5	36,4	47,2	56,4	59,5	58,3	28,9	5	41,6	1	8,3			6	50

Confrontando la curva totale media con quelle delle fasce d'età (Tab. 7) si nota come solo quelle relative alle classi 43-50 e 51-58 anni presentano un innalzamento della soglia uditiva maggiore, ciò a confermare che l'età indice nel determinismo della ipoacusia. È ovvio, inoltre, che gli operai più anziani sono proprio quelli che hanno una anzianità lavorativa maggiore e quindi che «età» ed «anzianità» si potenzino vicendevolmente.

TAB. 7 - CONFRONTO FRA LA CURVA TOTALE MEDIA E LE CURVE DELLE FASCE D'ETÀ



CONCLUSIONI

Da quanto esposto si può dedurre che: la percentuale di soggetti in classe D (12%) è pari alla percentuale di soggetti che presentano una ipersensibilità al rumore e che, a seconda degli autori, può variare dall'8 al 15%.

Pertanto è da ritenere che la situazione lavorativa sia accettabile, anche perchè, grazie all'opera di educazione sanitaria da anni svolta,

una gran parte dei lavoratori utilizza le cuffie nelle operazioni più rumorose quali la prova motori e la battitura delle lamiere.

Quindi, date proprio le caratteristiche di aleatorietà e puntiformità del rumore, il rischio è da considerarsi di «ambiente» e non di particolare categorie di lavoratori esposti. Pertanto estremamente importante è l'educazione sanitaria dei lavoratori che non solo debbono essere sensibilizzati all'uso di mezzi individuali di protezione acustica, ma anche ad evitare quei rumori impulsivi ed inutili (urti di parti metalliche, cadute di pezzi metallici da adagiare, sistemazione attenta degli attrezzi da non lasciare cadere sui banchi metallici ecc.) che spesso si provocano nelle varie officine.

I dati esposti concordano con le rilevazioni ambientali che mostrano valori medi di esposizione abbastanza contenuti pur in presenza di valori di punta elevati, a conferma che le fasi della lavorazione espongono a rumore per periodi brevi e ripetuti, alternati a pause in cui il rischio è praticamente assente.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Dott. F. Cassano, Ricercatore dell'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Bari, per la collaborazione prestata.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi G.: *Un nuovo metodo di valutazione medico legale della sordità.* Minerva Medica Legale 1978, 98, 129.
2. Rossi G.: *La valutazione della situazione uditiva nei lavoratori dell'industria.* Minerva ORL 29, 1, 1979.
3. Rossi G.: *Stato attuale dello «Screening» audiometrico nell'industria, atti XVII Congr. Naz. Soc. Italiana Audiologia Torino 14-16/X/81.*
4. *Rossi G.: Il danno uditivo da trauma acustico.* Supp. n. 5 Riv. Inf. e Mal. Prof. 1984
5. Ama Committee on Medical Rating of physical impairaiment: *Guide to the evalutation of permanent impairement: ear, noise, thrat and related structure.* J.A.M.A. 117, 489, 1961.
6. Wardw. D.: *Susceptibility to TTS and PTS.* Int Congr. on Noise as a pubblic healt problem. Dubrovnik. Ed. E.P.A., Washington, 1973.

7. Merluzzi F.: *La protezione individuale dal rumore.* Med. Lavoro, vol. 62, n. 12, 1970.
8. Cassano F., Elia G.: *Possibilità e limiti della protezione acustica individuale: gli inserti auricolari.* Riv. Med. Lav. ed Ig. Ind. VIII Aprile-Giugno 1984.
9. Cassano F., Elia G.: *Possibilità e limiti della protezione acustica in esposti a rumore industriale.* Riv. Med. Lav. ed Ig. Ind. VII Gennaio-Marzo 1983.

A. MAIOLI, M. AUTILIO, A. LEONE DE MAGISTRIS
G. TRAMICE, A. PENNACCHIA
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo - Potenza
Divisione di Medicina Generale: Primario Dr. V. LAVIERI

EFFICACIA DELLO SPIRONOLATTONE IN SOGGETTI CON IRSUTISMO

INTRODUZIONE

Con il termine di ipertricosi ed irsutismo viene definita un'abnorme crescita di peli in zone del corpo femminile che ne sono normalmente prive. Questo talvolta si associa ad altre manifestazioni di più evidente mascolinizzazione. Possono inoltre essere presenti disordini del ciclo mestruale che vanno dalla oligomenorrea all'amenorrea.

L'irsutismo, di solito, si accompagna ad un aumento dei livelli ematici di steroidi androgeni, in particolare del testosterone e del suo derivato il Diidrotestosterone (1). Il testosterone deriva dalla secrezione ghiandolare (ovaio, surrene) per il 50% e per il restante 50% dalla trasformazione periferica di precursori a più debole attività androgena come l'Androstenedione ed il Deidroepiandrosterone a loro volta di origine gonadosurrenalica (2). Il testosterone circola nel sangue trasportato per il 95% da una globulina specifica l'SHBG che lega anche l'Estradiolo ed il DHT. Viene trasformato a livello di vari organi e nella cute in prodotto biologicamente attivo il DHT ad opera di un

enzima la 5 alfa reduttasi. A sua volta il DHT agisce attraverso il 3 Alfa e 3 Beta - Diolo (3).

Le affezioni responsabili dell'iperandrogenismo di sicura origine surrenalica sono le sindromi adrenogenitali congenita da difetto enzimatico della 21 e della 11 - Idrossilasi o acquisita, da adenomi o adenocarcinomi androgeno secernenti.

Le affezioni responsabili dell'iperandrogenismo di sicura origine ovarica sono la Sindrome dell'ovaio Policistico tipo I con LH elevato e tipo II con LH normale che si manifestano con irsutismo oligoamenorrea, adiposità e sterilità, le neoplasie androgeno secernenti (Arrenoblastoma, tumori dell'ilo ovarico, luteoma, tecoma, ginandroblastoma) che producono elevate quantità di testosterone responsabile di chiare manifestazioni virilistiche.

La comparsa di irsutismo in soggetti con normali livelli di androgeni circolanti aveva fatto classificare come idiopatico o familiare quei quadri patologici in cui non era riscontrabile una specifica alterazione endocrina.

Successivamente è stato dimostrato come in questi casi sia presente un aumento costante del solo 3 Alfa Androstanediolo plasmatico (4-5). Questo metabolita origina prevalentemente dal testosterone attraverso la formazione intermedia di DHT (1) ed il suo aumento in circolo può avvenire attraverso due modalità:

1) Una diminuzione dei livelli plasmatici di SHBG responsabile di un aumento della sola frazione libera del Testosterone che raggiunge l'organo bersaglio trasformandosi nel metabolita terminale il 3 Alfa-Androstanediolo (6-7-8).

2) Una aumentata utilizzazione cutanea dei normali androgeni circolanti con maggiore conversione del testosterone in DHT ad opera di una esaltata attività 5 alfa reduttasica (4-9-10).

Negli ultimi anni il farmaco più utilizzato nel trattamento dell'irsutismo è stato il Ciproterone Acetato (11). L'effetto anti-androgeno risulta dalla inibizione competitiva a livello recettoriale nei riguardi degli androgeni. Comunque i suoi effetti collaterali quali l'insufficienza surrenalica ed una riduzione della libido (12) hanno suggerito la ricerca di altri composti che avessero minori effetti collaterali.

Una vasta gamma di farmaci usati in clinica posseggono una intrinseca proprietà antiandrogena. In pazienti trattati con spironolattone per iperaldosteronismo o Ipertensione a bassa renina è stata descritta la presenza di ginecomastia, impotenza e riduzione della libido nei soggetti maschi ed alterazioni mestruali nei soggetti di sesso femminile (13-14). Un possibile meccanismo attraverso cui lo spironolattone esercita

la sua attività antiandrogena è una riduzione della sintesi del testosterone così come un'azione competitiva a livello degli organi bersaglio (13).

Pertanto in questo studio abbiamo saggiato il valore terapeutico dello Spironolattone nel trattamento dell'irsutismo.

MATERIALE E METODI

Soggetti: è stato esaminato un gruppo di 30 donne con ipertricosi di età compresa tra i 22 ed i 35 anni. Sono stati esclusi dallo studio tutte quelle pazienti che avevano assunto farmaci capaci di indurre ipertricosi e quelle pazienti con irsutismo dovuto a disordini endocrini maggiori. Nello studio sono comprese 10 pazienti affette da Policistosi Ovarica. Otto pazienti presentavano una concomitante acne dimostratasi resistente a precedenti trattamenti dermatologici.

Per valutare il grado dell'ipertricosi prima e dopo il trattamento veniva usato il metodo di Ferriman e Gallwey modificato da Lorenzo. Nella maggior parte delle pazienti la dose di spironolattone prescritta è stata di 100 mg. due volte al giorno, somministrata dal 4° al 22° giorno del ciclo. Quattro pazienti hanno ricevuto 150mg/die ed un solo paziente ha ricevuto una dose di 100 mg/die.

Ogni qualvolta compariva un episodio di metrorragia lo spironolattone veniva sospeso per quattro giorni. La durata del trattamento è stata di 13 mesi.

In tutti i pazienti sono stati controllati i seguenti parametri di laboratorio prima e durante il trattamento: Elettroliti Sierici (Na, Cl, K), Creatinina, Ac. Urico, Progesterone, Estradiolo FSH, l'LH e Testosterone totale sono stati valutati con metodo Ria durante la fase follicolare del ciclo.

MIGLIORAMENTI CLINICI

I miglioramenti clinici diventavano evidenti già dopo 3-5 mesi dall'inizio del trattamento. Al termine del trattamento l'ipertricosi era migliorata in 23 dei 30 soggetti.

L'effetto terapeutico positivo dello Spironolattone è stato osservato in 9 degli 11 soggetti con concentrazioni normali di testosterone plasmatico ed in 14 dei 19 soggetti con concentrazioni elevate di testosterone plasmatico (P maggiore di 0,05).

La qualità del pelo era migliorata: la sua struttura era diventata più sottile e liscia. L'acne era migliorata in tutte le pazienti che presentavano questo disturbo all'inizio del trattamento.

In quattro soggetti che lamentavano irregolarità mestruali il trattamento è riuscito a regolarizzare il ciclo.

MODIFICAZIONI ORMONALI

All'inizio del trattamento le concentrazioni del testosterone plasmatico erano elevate (maggiori di 0,7 ng/ml) in 19 pazienti e normali in 11.

I livelli di testosterone plasmatico erano diminuiti durante il trattamento in tutti i pazienti e dopo 6-9 mesi dall'inizio del trial i livelli medi erano ridotti di circa l'80% (Tab. 1). La riduzione è stata più marcata nel gruppo con livelli elevati di testosterone. Le concentrazioni dell'estradiolo erano aumentate in 25 pazienti e ridotte in 5; comunque i livelli medi per l'intero gruppo erano significativamente più elevati che non prima del trattamento (Tab. 1).

I livelli di progesterone e di FSH erano ridotti in modo significativo durante il trattamento; le concentrazioni di LH non hanno mostrato cambiamenti significiativi (Tab. 1).

TAB. 1 - MODIFICAZIONI DI ALCUNI PARAMETRI ORMONALI IN 30 SOGGETTI CON IRSUTISMO PRIMA E DURANTE IL TRATTAMENTO CON SPIRONOLATTONE

	Prima del trattamento	Dopo 6 mesi di trattamento	
Testosterone (NG/ML)	0,96 ± 0,10	0,21 ± 0,03	P<0.01
Estradiolo (PG/ML)	39,5 ± 3,8	55,5 ± 5,1	P<0.01
Progesterone (NG/ML)	1,9 ± 0,4	0,9 ± 0,3	P<0.01
LH (MU/ML)	44,5 ± 10,3	33,7 ± 5,7	P NS
FSH (MU/ML)	13,0 ± 0,9	7,9 ± 0,6	P<0.01

EFFETTI COLLATERALI

Durante la prima settimana di trattamento con Spironolattone otto pazienti hanno presentato poliuria e polidipsia, due soggetti si sono lamentati di cefalea, due di incremento ponderale e due di un aumento dell'appetito.

Sei soggetti hanno riferito astenia. Tutti questi sintomi sono stati transitori e non hanno avuto bisogno di trattamento.

In otto soggetti era comparsa una metrorraggia che peraltro migliorò riducendo la dose di Spironolattone a 100 mg/die.

DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che lo spironolattone possiede un sicuro effetto terapeutico nel trattamento dell'irsutismo.

Lo spironolattone è capace di sopprimere l'attività androgena a livello della cute che è considerata il maggior sito del metabolismo degli Androgeni (16). Il miglioramento dell'acne, un disordine riconosciuto essere androgeno-dipendente, conferma l'efficacia dello Spironolattone come un agente antiandrogeno.

Gli effetti collaterali presentati dai nostri pazienti sono stati lievi e transitori. La tolleranza al farmaco può essere migliorata da una somministrazione ciclica dello stesso; la sua periodica sospensione non ne diminuisce l'efficacia terapeutica nel tempo.

Per le sue proprietà antiandrogene la spironolattone è stato usato nel trattamento di pazienti con carcinoma prostatico (17).

Il possibile meccanismo dell'attività antiandrogena dello spironolattone è stato discusso da altri AA. (13-14). È stata confermata una diminuzione dei livelli di testosterone plasmatici in pazienti trattati con spironolattone (14). Questo fenomeno può essere la conseguenza di una inibizione degli enzimi che partecipano alla biosintesi del testosterone (13). Inoltre lo spironolattone potrebbe aumentare la clearance del testosterone (18).

Lo spironolattone diminuisce l'attività della 17 alfa idrossilasi a livello dei tessuti con attività steroidogenetica (13).

La diminuzione dei livelli di progesterone osservata nei nostri pazienti può essere il risultato di una diminuzione dell'attività della 3 beta idrossi deidrogenasi che causerebbe una ridotta conversione del pregnenolone a progesterone (19).

Le modificazioni dei livelli di gonadotropine (FSH-LH) presenti in soggetti trattati con spironolattone sono oggetto di controversie. In contraddizione con i nostri risultati alcuni AA. riferiscono un incremento di entrambe le Gonadotropine (13) mentre altri non osservano cambiamenti significativi (20).

I risultati ottenuti con lo spironolattone e l'assenza di importanti effetti collaterali giustificano un largo uso del farmaco specialmente nel trattamento a lungo termine dell'irsutismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Mahoudeaud J. A., Bardin C. W., Cipsett M. B.: *The metabolic clearance rate and origin of plasma dehydrotestosterone in man and its conversion to the 5alfa androstenediolos.* J. Clin. Invest., Vol. 50, pag. 1338-1344, 1971.
2. Serio M., Mannelli M. Calabresi E., Orlando C., Giannotti P.: *Ovarian and Adrenal secretion of androgens.* Androgenization in women Molinatti G., Martini L., James VHT (EDS) New York Raven Press, pp. 15-24, 1983.
3. Kuttenn F., Vincens M., Mowszowic I., Wright F., Mauvais-Jarvis P.: *Hirsutism, From physio-patology to a strategy for diagnosis and treatment.* Endocrinology, pag. 1078-1084, 1984.
4. Kuttenn F., Mowszowicz I., Schaison G., Mauvais-Jarvis P.: *Androgen production and skin metabolism in hirsutism.* J. Endocrinol. Vol. 75, pag. 83, 1977.
5. Mowszowicz I., Melanitou E., Doukani A., Wright F., Kuttenn F., Mauvais-Jarvis P.: *Androgen Binding Capacity and 5 alfa reductase activity in pubic skin fibroblasts from hirsute pazients.* J. Clin. Endocrinol. Metab. vol. 56, pag. 1209, 1983.
6. Rosenfield R.L.: *Plasma testosterone binding globulin and indixes of the concentrations of unbound androgens in normal and hirsute subjects.* J. Clin. Endocrinol Metab. 32, pp. 717-728, 1971.
7. Vermeulen A., Verdonck L., Wan Der Straeten M., Orie N.: *Capacity of the testosterone Binding Globulin in Human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 29, pp. 1470-1480, 1969.
8. Vermeulen A., Stoica T., Verdonck L.: *The apparent free testosterone concentration an index of androgenicity.* J. Clin. Endocrinol Metab. 33, pp. 759-767, 1971.
9. Flamigni C., Collins W. P., Koulapnis E. N., Craft I., Dewhurst C. J., Sommerville I. F.: *Androgen metabolism in human skin.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 32, pp. 737, 743, 1971.
10. Mauvais-Jarvis P., Kuttenn F., Gauthier-Wright F.: *Testosterone 5Alfa reduction in human skin as an index of androgenicity the endocrine function of the human ovary.* James VHT, Serio M., Giusti G. (EDS) New-York, Accademic Press pp. 481-494, 1976.
11. Neumann F.: *Pharmacology and potential use of cyproterone acetate.* Horm. Metab. Res. Vol. 9, Pag. 1,1977.
12. Harmmerstein J., Meckies J., Leo-Rossberg I., Moltz L., Zielske F.: *Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism.* J. Steroid Biochem, 6:827, 1975.

13. Loriaux D. L., Menard R., Taylor A., Pita J. C., Santen R.: *Spironolactone and endocrine dysfunction.* Ann. Intern. Med. 85, 630, 1976.
14. Rose LI., Underwood RH. Newmark SR., Kisch ES., Williams GH.: *Pathophisiology of spironolactone induced gynecomastia.* Ann. Intern. Med. 87, 398, 1977.
15. Lorenzo E. M.: *Familial study of hirsutism.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 31, pp. 556, 564, 1970.
16. Mauvais-Jarvis P.: *Androgen metabolism in human skin: mechanism of control.* In: Martini L., Motta M. (EDS) Androgens and Antiandrogens. Raven Press., New-York p. 229, 1977.
17. Walsh P. L., Siiteri P. K.: *Suppression of plasma androgens by spironolactone in castrated men with carcinoma of the prostatic.* J. of Urol. 114-254, 1975.
18. Dymling J. F.: *The effect of spironolactone on plasma testosterone in man.* In: Addisson G. M., Asmussen N. W., Schroder R., Robertson Jic. (EDS) Aldosterone Antagonists in Clinical Medicine, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford p. 297, 1978.
19. Aakvaag A., Odegaard A.E., Sundsf Jord J. A.: *The effect of spironolactone and canrenone on steroid synthesis and metabolism.* In: Addisson G. M., Asmussen N.W., Corvol P., Kloppenborg PWC., Norman N., Schroder R., Robertson Jic. (EDS) Aldosterone Antagonist in Clinical Medicine, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford P. 41, 1978.
20. Smals A.G.M., Kloppenberg P.W.C., Halfnagels W. M. et al.: *Pituitary and gonadal function in high-dose spironolactone treated premenopausal women.* In: Addisson G.M., Asmussen N. W., Corvol P., Kloppenborg P.W.C., Norman N., Schroder R., Robertson Jic. (EDS) Aldosterone Antagonists in Clinical Medicine, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford P. 303, 1978.

A. MAIOLI, M. AUTILIO, A. LEONE DE MAGISTRIS,
G. TRAMICE, A. PENNACCHIA
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo - Potenza
Divisione di Medicina Generale, Primario: Dr. V. LAVIERI

PROFILO ENDOCRINO IN ADOLESCENTI OBESE

INTRODUZIONE

Fra i tanti fenomeni tipici dell'adolescenza, la pubertà ed il menarca in particolare rappresentano l'evento più importante

Il processo puberale coinvolge numerose strutture e la comparsa del menarca è spia di delicati processi di regolazione corticoi-potalamo-ipofisi-ovarica.

In questi meccanismi che lentamente maturano nel corso degli anni che precedono e seguono il primo flusso, l'eccesso ponderale rappresenta un elemento di disturbo.

È noto che nell'età adulta l'obesità si accompagna a disturbi del ciclo mestruale tanto da pensare che le irregolarità siano la conseguenza dell'eccesso ponderale (1).

MATERIALI E METODI

Sono state studiate per almeno 20 cicli consecutivi 54 ragazze di età compresa tra i 15 ed i 17 anni con un sovrappeso variabile dal 20% al 30% rispetto ad un gruppo controllo di 50 coetanee.

Sono stati presi in considerazione i seguenti dati anamnestici: età di comparsa del menarca, ritmo, quantità e durata dei cicli mestruali.

Sono stati inoltre valutati i seguenti parametri ormonali fra l'8° e l'11° giorno dei ciclo: FSH, LH, PRL, cortisolo, DEA, DEA solfato, D4A, E1, E2, E3, testosterone, progesterone, T3, T4, TSH.

I prelievi di sangue sono stati eseguiti fra le ore 8 e le 9 a.m. I campioni subito centrifugati, i sieri congelati sino al momento del dosaggio RIA.

I risultati ottenuti sono stati correlati mediante test T di Student.

RISULTATI E CONCLUSIONI

E risultato che (Fig. 1): le adolescenti obese presentano in percentuale maggiore (+ 15%) anticipo dell'età media del menarca (10.5 anni contro 11.9 anni), maggiore frequenza di disturbi del ciclo, quali periodi di amenorrea di almeno tre mesi (+20%), ipo-oligomenorrea (+30%)

FIG. 1 - CARATTERI MESTRUALI NELLE ADOLESCENTI OBESE

Anticipo del menarca	+ 15%
Amenorrea	+ 20%
Irregolarità mestruali	+ 30%
Riduzione della sintomatologia dopo calo ponderale	40%

Tali sintomi si sono ridotti nel 40% dei casi in cui si è riusciti ad ottenere un calo ponderale di almeno il 15% del peso iniziale, con opportuna dieta ipocalorica.

Per quanto riguarda i parametri endocrini è risultato (Fig. 2): una riduzione in valore assoluto non significativo dell'FSH, un calo significativo dell'LH; un aumento della PRL; un aumento di tutti gli steroidi surrenalici (DEA e DEA solfato, D4A, cortisolo) nonchè dell'E3; significativamente ridotti E2 e progesterone.

FIG. 2 - PARAMETRI ENDOCRINI

↓	FSH	D4A	↑
↓	LH	DEA	↑
↑	PRL	DEAs	↑
		CORTISOLO	↑
		E2	↓
		E3	↑
		PROGESTERONE	↓

FIG. 3 - FATTORI DI RISCHIO PER LA POLICISTOSI OVARICA.

Precocità del Menarca - Irregolarità Mestruali - Iperandrogenismo - Sovrappeso

I valori di T3, T4, TSH non hanno mostrato differenze sostanziali tra i due gruppi.

La genesi dei disturbi mestruali nelle donne obese è complessa e tuttora non ben chiarita.

Vari autori hanno supposto un danno principalmente localizzato a livello ipotalamico-ipofisario piuttosto che ovarico-surrenalico (2).

D'altro canto è stato sempre messo in rilievo un aumento degli steroidi di provenienza sia ovarica che surrenalica (3).

L'aumento degli androgeni più volte documentato sarebbe responsabile della maggiore frequenza di irsutismo, seborrea, ed acne (4).

D'altro canto è anche evidente una condizione di iperestrogenismo. È probabile infatti che a livello del tessuto adiposo vi sia una aumentata trasformazione dell'androstenedione in estrone e del testosterone in estradiolo e di quest'ultimo in estriolo (5). Tale condizione spiegherebbe da un lato la precocità del menarca ed i disturbi nella regolazione dei cicli mestruali successivi.

Queste ragazze vanno a nostro avviso seguite con particolare attenzione in quanto da alcuni autori è stato messo in evidenza che le donne che sviluppano una PCO presentano più di frequente in epoca adolescenziale precocità del menarca, irregolarità mestruali, eccessiva presenza di peli e considerevole sovrappeso (Fig. 3).

Per concludere, poichè tali elementi si riscontrano quasi costantemente nelle adolescenti obese è forse possibile considerare tali ragazze «a rischio» per lo sviluppo di una PCO.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobelli A. e Coll.: *Alimentazione, Nutrizione e Metabolismo*. Supplemento da la Clinica Dietologica vol. 3, n. 2 pp. 1-36 SEU, Roma, 1978.
2. Amatruda J.M. e coll.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47, 268, 1978.
3. Edman C. D., Mac Donald P.C.: Am. J. Obstet. Gynecol. 130, 456, 1978.
4. Serio M. Mannelli M., Calabresi E., Orlando C., Giannotti P.: *Androgenitazion in Women*. Molinatti G., Martini L., James VHT (EDS) New-York Raven press pp. 15-24, 1984.
5. Feber T. e Coll.: *Horm. Metab. Res.* 8, 372, 1976.

R. BENEVENTI, M.A. RIZZO, A. CAPOBIANCO, S. LIMONGELLI, G. SISTI
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo di Potenza
Servizio di Patologia Clinica. Primario Dr. R. LIMONGELLI

PROPOSTE DI ORGANIZZAZIONE DI UN CENTRO DI CONTROLLO DELLA TERAPIA CON ANTICOAGULANTI

INTRODUZIONE

La terapia con Anticoagulanti (A.C.O.) è, senza dubbio quella che, più di ogni altra, necessita di essere personalizzata e controllata con esami di laboratorio, ad intervalli regolari e ravvicinati, sia nelle fasi iniziali che in quelle successive.

Le abitudini alimentari, la sensibilità individuale, la diversa patologia di base e, soprattutto l'interazione fra questo tipo di farmaco ed altri, che ne possono potenziare e diminuire l'effetto terapeutico, rendono conto della rilevanza clinica che acquisisce la personalizzazione dello schema terapeutico.

SCOPO DEL LAVORO

Negli ultimi tre anni, il numero dei soggetti in terapia con A.C.O. che sono pervenuti alla nostra osservazione, presso il Laboratorio di

Patologia Clinica dell'Ospedale San Carlo di Potenza, è andato costantemente aumentando e ciò ha indotto gli Autori ad evidenziare e focalizzare una serie di problemi e disfunzioni strettamente connesse al monitoraggio dei soggetti in terapia con A.C.O.

MATERIALI E METODI

Il test più usato per il Monitoraggio della terapia con A.C.O. è il Tempo di Protrombina (tempo di Quick), le tromboplastine in commercio presentano una diversa sensibilità dovuta per lo più alla specie animale da cui provengono.

Il risultato del PT viene espresso per lo più, come nel nostro Laboratorio, in secondi che, in base a curve di diluizioni è trasformato in % di attività normale; a tale scopo nel nostro Laboratorio si usa una curva bi-logaritmica ottenuta su plasma diluito con soluzione fisiologica.

Per i soggetti in terapia con A.C.O. si è pensato di esprimere il PT come rapporto fra il PT del campione in esame e quello del controllo eseguito nelle stesse condizioni cioè il RATIO protrombinico.

Si è utilizzata Tromboplastina della ORTHO, la misurazione è stata effettuata su FIBRINTIMER della BIOCHEMIA e su apparecchio della I.L.

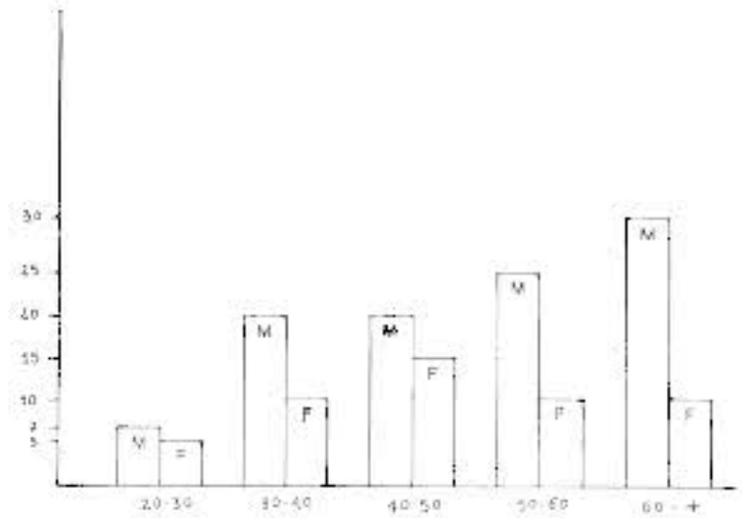
DISCUSSIONE

I pazienti «a rischio» che affluiscono al Laboratorio di Patologia Clinica dell'Ospedale San Carlo di Potenza appartengono a fasce di età comprese fra i 40 ed i 60 anni per il sesso maschile e fra i 40 ed i 50 per il sesso femminile. (Tab. 1).

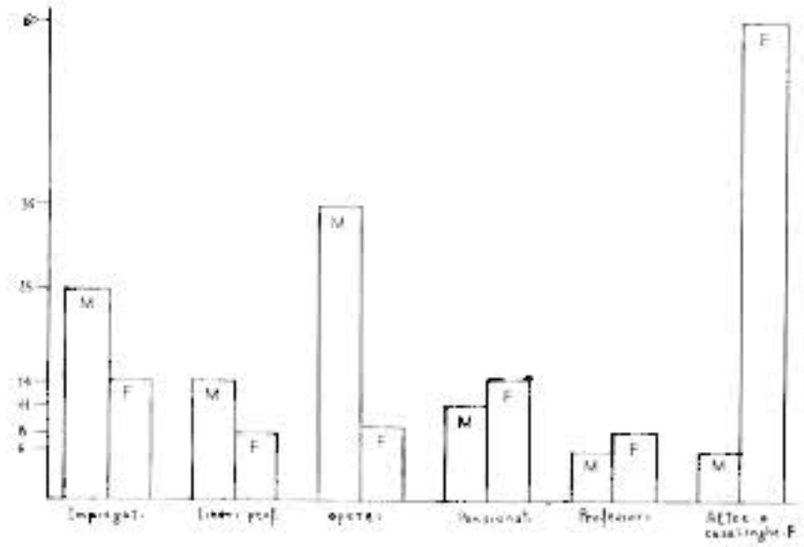
Si tratta di individui cioè, in età lavorativa, che pertanto sono nell'impossibilità di sottostare a lunghe attese, per sottoporsi a controlli per il monitoraggio della terapia con A.C.O. (Tab. 2).

Un centro per il controllo della terapia con A.C.O. ha come scopo fondamentale quello di monitorare un numero elevato di soggetti, non solo con esami di laboratorio che siano attendibili e sicuri, ma soprattutto seguendo il paziente passo per passo nel corso della terapia, fornendo consigli e informazioni che possono ridurre al minimo sia il rischio di complicanze emorragiche, sia quello di una recidiva tromboembolica.

TAB. 1



TAB. 2



Prima di tutto, è necessario ottenere un'attiva collaborazione da parte del paziente attraverso la sua istruzione sia sui vantaggi della terapia con A.C.O. sia sui rischi a cui può andare incontro, esortandolo a regolari e frequenti controlli di laboratorio.

E' importante informare il paziente sulla necessità di assumere quotidianamente e regolarmente, senza autodosare, il farmaco, e sarà consigliata una dieta appropriata, evitando alimenti che interferiscono con la terapia a cui si sottopone.

E' necessario esortare il paziente in terapia con A.C.O., a consultare il centro, prima di assumere qualsiasi medicamento, in caso di malattie intercorrenti e, soprattutto, in caso di insorgenza di effetti collaterali o di interventi chirurgici.

In caso di complicanze emorragiche, per prima cosa si dovrà rassicurare il paziente e provvedere all'esecuzione di esami di urgenza: Emocromo, ematocrito, emoglobina e PT.

Per ogni caso, andrà valutata l'entità del danno emorragico: se i valori di decoagulazione si mantengono nel «range terapeutico» e se la emorragia non è stata di grave entità, il dosaggio di A.C.O. va mantenuto ma si dovrà consigliare un controllo del PT ravvicinato.

Se il livello di decoagulazione è ai limiti bassi del «range terapeutico» la dose di anticoagulante va ridotta di circa un quarto e si dovranno effettuare controlli a distanza ravvicinata per assicurarsi che il livello di decoagulazione rimanga efficace.

Se il livello è al di sotto di «range terapeutico», la terapia va sospesa per un paio di giorni, controllando ogni giorno il PT.

Se il livello di decoagulazione è molto al di sotto del «range terapeutico» o l'emorragia è stata imponente va somministrata la vit. K a piccole dosi o plasma fresco congelato.

Per finire, in caso di emorragie che, potenzialmente, potrebbero essere mortali si dovrà somministrare al paziente complesso protrombinico.

Nei compiti di un centro per il controllo della terapia con A.C.O. rientra quello di assicurare, con personale esperto, livelli di decoagulazione adeguati evitando al minimo il rischio di complicanze, fornire risultati di laboratorio attendibili ed affidabili, soprattutto comparabili da laboratorio a laboratorio (anche di regioni o nazioni diverse).

Tale obiettivo può essere raggiunto calibrando la tromboplastina su una di riferimento internazionale ed esprimendo il valore in rapporto normalizzato I.N.R. (Internationale Normalized Ratio) che permette uniformità di espressione dei risultati.

Altro fine che un centro per la terapia degli A.C.O. deve proporsi è quello di ridurre il periodo della stessa al tempo strettamente necessario.

CONCLUSIONI

Da quanto sopra esposto, risulta evidente che un centro per il controllo della terapia con A.C.O deve configurarsi come un supporto necessario sia per il paziente, sia per il medico di base con cui il centro stesso cercherà di instaurare una stretta collaborazione per un migliore scambio di notizie, riguardo ad eventuali malattie associate, sollevando il medico curante dal dover interpretare dati di laboratorio spesso difformi, dal dover tenere un registro continuamente aggiornato su pazienti in terapia con A.C.O. ed infine dal dover prescrivere dosaggi del farmaco.

Il centro infatti fornirà al paziente un libretto posologico su cui di volta in volta verrà riportato il risultato del PT e le indicazioni della terapia settimanale, insieme a qualche nota sulle complicanze emorragiche e ad un memorandum su cui il paziente annoterà eventuali terapie associate o malattie intercorrenti.

RINGRAZIAMENTI. *Un particolare ringraziamento ai tecnici Lamanna e Satriani per la gentile e fattiva collaborazione.*

BIBLIOGRAFIA

1. Shinton, N.K.: *Therapeutic control of anticoagulant treament.* Br. Med. J. 1982: 284- 1871.
2. Loeliger, E. A., Lewis S. M.: *Progress in Laboratory control of oral anticoagulant.*
3. Ettorre C., Schiavoni M., Merolla A., Ciavarella N.: *Controllo di Laboratorio della terapia anticoagulante orale.* Progressi in coagulazione ed emostasi 1982 165-78.
4. Manotti C.: *Gestione ed Organizzazione di un Centro per il controllo della terapia anticoagulante orale (Relazione presentata al Corso di perfezionamento sulla terapia con anticoagulanti orali* Parma 1983).
5. Ettore C., Schiavoni M., Ciavarella N.: *La terapia anticoagulante orale* da Recenti progressi in coagulazione ed emostasi 1982 109-22.

V. MIGNONE, S. DE NICOLA, M. CAUZILLO, D. SAMBUCINI
Ospedale «G. De Lieto» - Maratea
Divisione di Medicina Generale - Primario: Dr. V. MIGNONE

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DA RABDOMIOLISI IN VALVULOPATIA MITRALICA EMBOLIGENA: CASO CLINICO

INTRODUZIONE

La rabdomiolisi è una grave alterazione delle miocellule del muscolo striato che comporta la liberazione e la immissione in circolo di alcuni componenti muscolari: aldolasi, creatinfosfochinasi (CPK), latticodeidrogenasi (LDH), transaminasi (GOT), fosforo, potassio, mioglobina, emoglobina. Essa può essere ereditaria, congenita e acquisita (Tab. 1).

La rabdomiolisi può costituire un evento patogenetico fondamentale per la insorgenza di una insufficienza renale acuta (IRA) alla cui casistica contribuisce in una percentuale pari al 5 - 7% (5,10). La crush syndrome o sindrome da schiacciamento, descritta e studiata nei traumatizzati delle due ultime guerre mondiali (2, 3, 6, 11), è il quadro clinico tipico in cui la rabdomiolisi è un fattore di tutto rilievo nel divenire dell'IRA: altrettanto si potrebbe affermare per le estese degenerazioni muscolari da occlusione di un grosso ramo arterioso.

Alla immissione in circolo dell'acido urico, della mioglobina e di altre sostanze di origine muscolare seguirebbe la loro precipitazione all'interno dei tubuli renali.

TAB. I - MALATTIE CON RABDOMIOLISI - da AMERIO A. (1) MODIFICATA

Malattie ereditarie e congenite	Mioglobinurie familiari Deficit di miofosforilasi Deficit di fosfofruttochinasi Deficit di carnitin-palmitil-transferasi Emoglobinopatie
Malattie acquisite da: a) Fattori traumatici o meccanici	Colpo di calore Crush syndrome Eclampsia Elettroshock Epilessia (crisi) Sforzi muscolari intensi e protratti Stato asmatico Ustioni estese
b) Fattori tossici e metabolici	Chetoacidosi diabetica Etilismo acuto e cronico Intossicazione da barbiturici Intossicazione da cromo Intossicazione da ossido di carbonio Intossicazione da stricnina Intossicazione da solfato di rame Iper e ipopotassiemia Ipertermie maligne
c) Fattori infettivi	Miositi virali

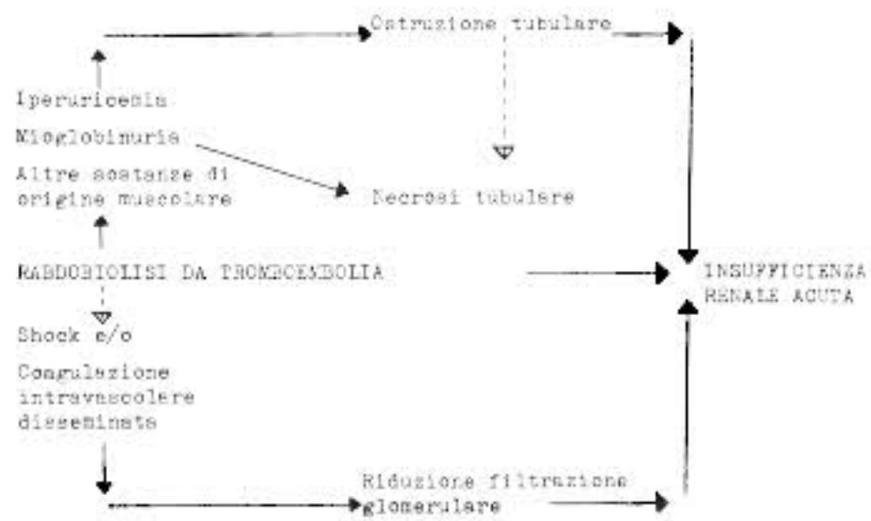
Tale precipitazione sarebbe favorita dall'eventuale acidosi sistemica e dalla riduzione del pH urinario a valori inferiori a 5,4; questa riduzione del pH urinario faciliterebbe anche la liberazione dell'eme dalla mioglobina; l'eme liberato, a sua volta, abbasserebbe la permeabilità della membrana delle cellule tubulari, penetrerebbe in queste e ne determinerebbe la necrosi. In tal modo la rabdomiolisi svilupperebbe gli elementi patogenetici - ostruttivo e tossico - il cui effetto finale sarebbe l'IRA; tuttavia non sarebbero estranei alla patogenesi dell'IRA altri fattori (Fig. 1) e cioè: la riduzione della portata renale e della filtrazione glomerulare per la eventuale coesistenza di shock, di coagulazione intravascolare disseminata (DIC) o di vasocostrizione adrenergica, e la alterazione del «coefficiente di ultrafiltrazione glomerulare» (Kf) inteso come prodotto della conduttività idraulica (K) per la superficie glomerulare filtrante (s): Kf = Ks.

CASO CLINICO

Paziente di sesso femminile di anni 48.

Malattia reumatica in età infantile con esito in stenoinsufficienza mitralica, complicata successivamente da fibrillazione atriale; terapia

FIG. 1 - MECCANISMI PATOGENETICI DELL'IRA



domiciliare per es: digossina 0,25 mg/die, furosemide 25 mg 3 volte la settimana; buon compenso cardio-circolatorio.

La paziente si ricoverava per un improvviso dolore lancinante alla faccia posteriore della gamba destra.

All'esame obiettivo si riscontrava: facies sofferente ed agitazione psico-motoria; marezzatura cianotica ai 2/3 inferiori della gamba destra la cui cute era fredda ed iperestesica; parziale deficit motorio delle dita del piede destro; frequenza cardiaca 84/minuto, aritmia da fibrillazione atriale, alla punta schiocco di apertura della mitrale e soffio olosistolico d'intensità 2-3/6 irradiato alla ascella; iposfigmia della pedidia sinistra, asfigmia della pedidia destra; pressione arteriosa 130/70 mmHg. Null'altro di significativo.

Prima del ricovero era stato somministrato per via venosa acido acetisalicilico (g. 1). In ospedale, in aggiunta alla terapia digitalica e diuretica, si somministrava: raubasina (mg. 10) per via arteriosa intrafemorale destra, eparina per via venosa (5000 U.) ogni 4 ore. Non si somministrava urokinasi per la coesistenza di due fattori che esigevano precauzioni: la recente somministrazione di acido acetilsalicilico e la fibrillazione atriale.

Gli esami di laboratorio evidenziavano: ematuria microscopia, peso specifico delle urine 1012, azotemia di valori via via elevati da mg. 0,73 a 2,54, creatininemia mV:ml 10,37, CPK mV/ml 20.885 (Vn 24-170) LDH 1000mU/ml 2.342 (Vn 230-460), uricemia mg. 7,3.

Per il manifestarsi di una oliguria la paziente veniva trasferita presso la divisione di nefrologia dell'Ospedale S. Carlo di Potenza ove veniva trattata con urokinasi e con emodialisi.

Buono il recupero della funzionalità renale; residuava un deficit motorio nel territorio dello sciatico-popliteo destro.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

È noto dalla letteratura che la fibrillazione atriale comporta una diminuzione della riserva cardiaca, pertanto, dalla eventuale diminuzione della portata renale, deriverebbe la riduzione della filtrazione glomerulare per meccanismi ischemici che sono stati osservati sperimentalmente, anche se solo negli animali (7); ci si chiede se la fibrillazione atriale, controllata farmacologicamente in modo da conseguire un buon compenso emodinamico, non possa essere considerata, nel nostro caso, il fattore scatenante dell'IRA. Ebbene, considerato che nella pratica clinica si riscontrano casi frequenti di tromboembolia agli arti in soggetti fibrillanti ma che non si riscontrano casi altrettanto frequenti di IRA, complicante la tromboembolia stessa, si dovrebbe poter escludere che nel nostro caso la fibrillazione atriale da sola possa essere stata responsabile della IRA.

È noto, altresì, in letteratura, che la ipopotassiemia può essere un fattore scatenante dell'IRA, facilitando essa, tra l'altro, la rabdomiolisi innescata da momenti ischemici (4,9); ci si chiede se una ipopotassiemia latente, non rara in pazienti trattati con digitale e diuretici, e al di là dei valori riscontrati con le tecniche correnti di laboratorio, non possa essere considerata, nel nostro caso, il fattore scatenante della IRA; anche a tale proposito sorregge la pratica clinica, infatti sono frequenti i casi di tromboembolia in pazienti fibrillanti trattati con digitale e diuretici, ma non sono altrettanto frequenti i casi di IRA: si dovrebbe poter escludere, pertanto, che nel nostro caso una eventuale ipototassiemia latente da sola abbia determinato l'IRA.

A nostro parere l'IRA si manifesta in corso di rabdomiolisi allorquando questa è estesa, e può essere facilitata dalla combinazione di altri fattori, più o meno noti, come la diminuzione della portata cardiaca e la ipopotassiemia.

L'IRA del nostro caso è insorta proprio per una rabdomiolisi estesa - come dimostra il marcato aumento della CKP - determinata da una tromboembolia complicante una valvulopatia mitralica in fibrillazione atriale, ben controllata sul piano emodinamico e in assenza di shock e di DIC.

BIBLIOGRAFIA

1. Amerio A.: *Rene e rabdiolisi*. Min. Nefr. 30, 53 1983.
2. Bywaters E.G.L., Beall D.: *Crush injuries with impairment of renal function*. Brit. Med. J. 1, 247, 1981.
3. Bywaters E.G.L., Dible J.H.: *The renal lesion in traumatic anuria*. J. Path. Bact. 54, 111, 1942.
4. Campion D.S., Arias J. M., Carter, N. W.: *Rabdomyolysis and myoglobinuria: association with hypokalaemia of renal tubular acidosis*. J.A.M.A.m 220, 967, 1972.
5. Grossman R. A., Hamilton R. W., Horse B. M., Penn A. S., Goldberg M.: *Non-traumatic rhabdomyolysis and acute renal failure*. New Engl. J. Med. 291, 807, 1974.
6. Hackradt A. *Über akute Ködliche, vasomotorische nephros nach verchütkung*. These med. Munchen, 1917.
7. Hsu C. M. W. Kurtj T. W., Waldinger T. P.: *Cardiac output and renal failure in the rat*. Circ. Res. 41, 424, 1977.
8. Knochel J. P.: *Exertional rhabdomyolysis*. New. Engl. J. Med. 287, 927, 1972.
9. Knochel J. P. and Sclein E. M.: *On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion*. J. Clin. Invest. 51, 1750, 1972.
10. Koffler A., Friedler R. M., Massry S. G.: *Acute renal failure due to non traumatic rhabdomyolysis*. Ann. int. Med. 85, 23, 1976;
11. Richet Cj, Flament L.: *De quelque trouble de la sécretion urinaire après les grands traumatismes*. C. R. Acad. Sci. 166, 718, 1918.

M. Via, S. Abriola, V. Lavieri, D. De Sanctis*
R. Maglietta*, G. Tramice, A. Pennacchia, M. Autilio, A. Maioli
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo di Potenza
Divisione di Medicina Generale
**Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica*

CONSIDERAZIONI SU UN CASO DI MICOSI FUNGOIDE

RIASSUNTO

In questo lavoro gli autori presentano un caso di Micosi Fungoide in soggetto di anni 78 con notevole deperimento organico. Attraverso un iter diagnostico strumentale e di laboratorio si arriva alla diagnosi finale di Micosi Fungoide in posizione intermedia fra primo e secondo stadio.

Parole chiavi: Micosi Fungoide, linfoma, linfociti T.

INTRODUZIONE

La Micosi Fungoide (M.F.), è una malattia proliferativa della pelle a evoluzione progressiva e maligna, appartenente al gruppo dei linfomi non-Hodkin; è caratterizzata da lesioni cutanee primitive, anzi le manifestazioni morbose rimangono a lungo circoscritte alla pelle.

Solo dopo un lungo periodo di tempo si ha un interessamento dei linfonodi e di altri organi interni.

Clinicamente si possono distinguere le seguenti manifestazioni cutanee:

1) Classica forma di Alibert-Bazin che inizia con uno stadio premicotico per acquisire poi con placche e tumori il suo aspetto tipico.
2) Forma d'emblee che inizia con la formazione di tumori.
3) M. F. eritrodermica.
4) Variante leucemica nota come sindrome di Sezary.

Da quanto esposto risulta subito evidente la complessità della malattia e per meglio seguire l'evoluzione del nostro lavoro ci siamo rifatti alla classificazione in stadi operata da Kerl nel 1978.

Stadio I: M.F. cutanea con lesioni eritematose ed eczematoidi, parapsoriasi a grande chiazze, placche papule. Tumori con o senza placche o papule. Eritrodermia.

Stadio II: M.F. cutanea + linfoadenopatia.

Stadio III: M.F. cutanea + M.F. con interessamento di tutti i linfonodi periferici.

Stadio IV: M.F. cutanea + M.F. viscerale.

Stadio O: Alterazioni premicotiche: istologicamente non M.F.

Stadio 1/2: Alterazioni protomecotiche: istologicamente compatibili con M.F.

L..... fase leucemica (S. di Sezary).

Come avremo modo di constatare il caso clinico che andiamo a presentare è inquadrabile fra stadio I e II, stadi che pongono i maggiori problemi per la diagnosi differenziale.

CASO CLINICO

Francesco C. di anni 78, di sesso maschile.

Anamnesi familiare: negativa.

Anamnesi fisiologica: nella norma.

Anamnesi patologica remota: assenza di patologia degna di nota fatta eccezione per una dermatosi datante da molti anni.

Anamnesi patologica prossima: il giorno 25.8.86 il paziente C.F. che da circa un mese presentava una grave forma di deperimento organico associatamente ad una riacutizzazione della patologia dermatologica giunge alla nostra osservazione per una approfondita valutazione internistica del problema. (Fig. 1).

FIG. 1

ESAME OBIETTIVO

Soggetto in scadenti condizioni generali e di nutrizione e sanguificazione, presenza di lesioni eritematodesquamative diffuse, mucose di colorito pallido, lingua umida. FC 90/m, PA 150/60. Assenza di patologia clinicamente evidenziabile in altri organi e apparati.

Esame obiettivo locale: App. resp.: n.d.p., addome spianato, c.o. normo introflessa. Organi ipocondriaci in sede.

MATERIALI E METODI

Nel nostro iter diagnostico abbiamo puntato innanzitutto ad una corretta valutazione clinico morfologica delle lesioni che presentavano le seguenti caratteristiche: chiazze eritemato desquamative con aspetto eczematoso, parapsoriasico, con prurito, senza linfonodi superficiali palpabili e modesto movimento febbrile.

Nel sospetto iniziale di una M.F. abbiamo eseguito oltre alle comuni indagini di routine, alcune indagini di laboratorio che hanno dato i seguenti risultati: emocromo con formula nella norma, VES elevata, cellule LE assenti, C3 204, C4 32, IgA 571, IgG 1890, IgM 66, IgE 516, CEA 1.8, a-Feto 4.6, PHI 88 U/L, uricemia 9.8, altri dati tutti nella norma.

Completate le indagini di laboratorio, nel sospetto di un impegno linfonodale profondo, abbiamo eseguito un eco-addome che ha confermato la presenza di un impegno adenopatico addominale.

In settima giornata, in stretta collaborazione con gli anatomo-patologi, abbiamo deciso di eseguire un prelievo bioptico in regione frontale sn., l'analisi del quale ha confermato senza dubbio alcuno la diagnosi di M.F.

FIG. 2 - STADIO DELLA PLACCA: INFILTRATO A BANDA, COSTITUITO DA LINFOCITI, CELLULE ATIPICHE E CELLULE UNI E PLURINUCLEATE (400 x)

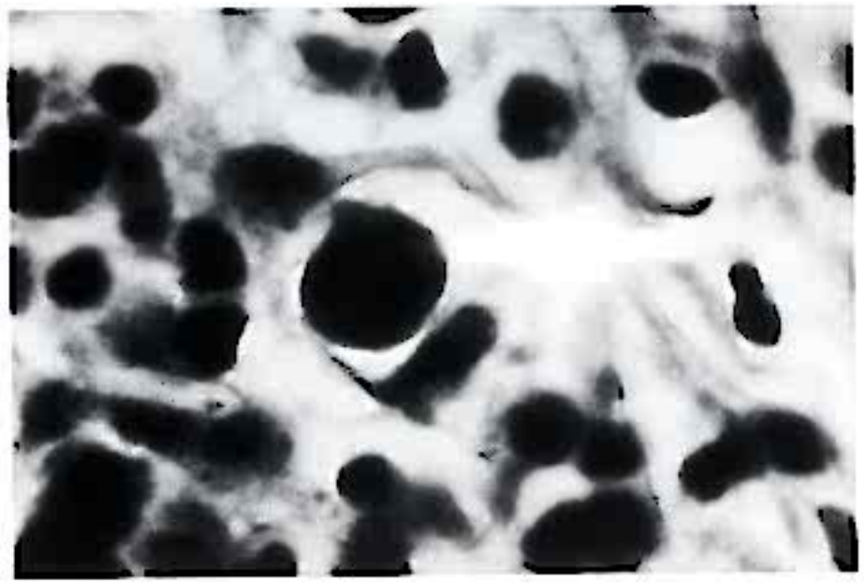


FIG. 3 - STADIO DELLA PLACCA: ALTERAZIONI EPIDERMICHE CON PRESENZA DI MICRO ASCESSI DI PAUTRIER (250 x)

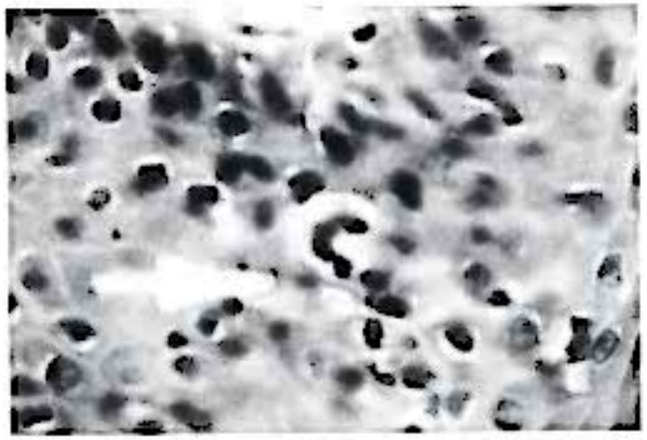


FIG. 4 - STADIO DELLA PLACCA: PARTICOLARI DI MICRO ASCESSI DI PAUTRIER, CON CELLULE MONO NUCLEATE CHE PRESENTANO POLIMORFISMI NUCLEARI (400 x)

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Dai dati che abbiamo esposto e in base anche agli orientamenti globali della letteratura mondiale, il caso clinico in questione è classicamente inquadrabile in una posizione intermedia fra gli stadi I e II proposti da Kerl. In sintesi: si può per ora ritenere che quando si pone la diagnosi di M.F. già in molte zone del sistema reticolo-endoteliale vi siano linfociti T atipici in piccole quantità, con interessamento viscerale ancora asintomatico.

Ciò spiegherebbe perchè il trattamento diretto esclusivamente sulle zone cutanee risulti statisticamente valido solo nel 10-20% dei casi.

Pertanto in ogni variante clinica della malattia l'esito difficilmente è imputabile unicamente alla affezione, ma per lo più è invece dovuto a malattie intercorrenti quali sepsi secondarie.

BIBLIOGRAFIA

1. M. Caccialanza, D. Contini, M. Alessi, L. Brambilla, V. Boneschi: *Fotochemioterapia della Micosi Fungoide*. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia, 120-1985.
2. David T. Shum et al.: *The value of Nuclear Contour Index in Diagnosis of Mycosis Fungoides*. Cancer 57: 298-304, 1986.
3. Thiers BH. *Controversies in Mycosis Fungoides*. J Am. Acad. Dermatol. 7: 1-16, 1982.
4. Payne CM, Nagle RB, Lynch Pj. *Quantitative electron microscopy in the diagnosis of mycosis fungoides*. Arch. Dermatol. 120: 63-75, 1984.

G. URCIUOLI, N. IOSCA, D.P. DE SANCTIS*

Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale «San Carlo» - Potenza
1ª Divisione di Chirurgia Generale. Primario Dr. G. PESCE
*Servizio di Anatomia Patologica e Citodiagnostica

I LINFOMI PRIMITIVI DEL TENUE

RIASSUNTO

Gli AA riportano tre casi di linfoma primitivo del tenue. Viene discussa la rarità della localizzazione neoplastica al tenue rispetto agli altri tratti dell'apparato gastroenterico, la difficoltà della diagnosi precoce, la importanza dello staging preoperatorio e postchirurgico, la validità della terapia chirurgica radicale e delle terapie complementari e la relativa malignità di tali neoplasie rispetto ai più rari carcinomi del tenue.

I Tumori dell'intestino tenue sono estremamente rari, sia in senso assoluto che rispetto ai tumori degli altri distretti dell'apparato digerente. Nella casistica della 1ª Divisione di Chirurgia Generale dell'Ospedale San Carlo di Potenza relativa al periodo 1.2.58 - 20.11.86, su 300 tumori maligni gastroenterici sono stati riscontrati operatoriamente 2 esofagei (0,7%), 164 gastrici (54,6%), 6 tenue (2%), 45 colon (15%), 83 retto (27,7%). Tali percentuali risultano sovrapponibili a quelle della letteratura.

Infatti R. Hesshaus in dieci anni ha riscontrato su 473 tumori maligni del tubo gastroenterico, 211 a carico dello stomaco (44%), 219 a carico del colon-retto (54%), e solo 3 a carico del tenue (1,4%).

G. Diffenbaugh e Lee Strohl riferiscono l'osservazione di 1 tumore maligno dell'intestino tenue contro 36 del crasso. K. Paschold assegna ai tumori maligni del tenue il 2-6%, in rapporto a tutti i restanti tumori del tubo digerente. Secondo Ewing tale incidenza è del 3%, secondo Barclaj dello 0,7%, secondo Brill del 2,5%.

Tra la neoplasie maligne del tenue, più frequenti sono quelle ad insorgenza dal S.R.I., cioè i cosidetti linfomi, mentre più rare sono quelle di natura epiteliale.

Considerando che l'intestino teneue rappresenta circa il 75% della lunghezza complessiva e approssimativamente il 90% della superficie mucosa del tubo digerente, appare a prima vista sorprendente l'incidenza decisamente esigua dei tumori primitivi in questa sede, rispetto alle rimanente porzioni. Questa relativa rarità di localizzazioni maligne primitive ha suggerito a Feldman (1953) l'ipotesi che l'intestino tenue goda di una certa «immunità» all'impianto di tumori. Detta immunità sarebbe determinata da vari fattori.

Innanzitutto, data la natura semifluida del contenuto alimentare ed il suo rapido transito, la mucosa di questo tratto gastro-enterico ha un ridotto tempo di esposizione a noxae carcinogenetiche di qualsiasi genere introdotte con la dieta (A.B. Lowenfels 1973).

Anche la mancanza di zone di ostacolo fisiologico meccanico (tranne a livello dell'angolo duodeno digiunale e della valvola ileocecale, che sono le zone predilette dai tumori) rientrano nello stesso ruolo.

Inoltre il recente contatto degli alimenti con l'acidità gastrica non permette a livello del tenue, lo sviluppo di una flora batterica che produca cataboliti con effetto potenzialmente cancerogeno, ciò che invece accade, come è noto, nel tratto colon-rettale, in cui l'alta frequenza di neoplasie è nota.

D'altro canto le cellule mucose di tale segmento, secondo alcuni (A.B. Lowenfels 1973), sono particolarmente ricche nei loro microsomi di enzimi in grado di convertire alcuni agenti carcinogenetici in composti inattivi, enzimi i quali non sono stati invece trovati in quantità significative nelle cellule di altri segmenti dell'apparato gastroenterico.

Secondo Benedetto, un fattore di notevole importanza sarebbe l'assenza di zone epiteliali di transizione, che notoriamente costituiscono punti preferenziali di impianto di neoplasie.

Feldman ha prospettato inoltre l'eventuale presenza nella mucosa intestinale di una sostanza di natura ormonale o chimica, ad azione protettivia specifica antineoplastica.

A questo proposito va segnalato anche il ruolo protettivo dell'apparato linfatico, particolarmente ricco in tale segmento intestinale.

Gli alti livelli di immunoglobuline (soprattutto Ig A) con funzione di difesa tissutale, prodotte dal sistema linforeticolare, e presenti nei liquidi biologici cellulari ed interstiziali, agirebbero neutralizzando l'attività di eventuali noxae cancerogene.

Tale elemento è stato più volte controllato da vari Autori che, nel corso di terapie immunosoppressive, eseguite per esempio per un trapianto renale, hanno visto insorgere, in questi pazienti, dopo breve tempo, tumori del tenue (I.P. Hoffman e Coll. 1977).

Tutti questi elementi innanzi ricordati, verrebbero a determinare la minore, cosiddetta «instabilità mucosa» del tenue e di conseguenza la più bassa incidenza di neoplasie. Tale instabilità, maggiormente presente in alcuni segmenti colici (retto, sigma), renderebbe tali segmenti più predisposti di quelli del tenue a determinati stimoli cancerogeni.

In tal modo la cancerogenesi del tubo digerente non sarebbe un evento biologico isolato (R.A. Willis e Coll., 1976), ma rappresenterebbe anche l'espressione di una instabilità citogenetica della mucosa; a lviello del tenue, minore di quanto non lo sia a livello del colon (D.P. Slanger e Coll., 1956).

Questo concetto potrebbe rendere conto ipoteticamente anche dell'insorgenza di neoplasie maligne in diversi distretti dell'apparato gastroenterico, sia contemporaneamente (neoplasie sincrone), che in tempi diversi (neoplasie metacrone), in rapporto alla perduta stabilità mucosa in tempi più o meno diversi (N. Picardi e Coll., 1981).

Caso n. 1: P. Luigia - anni 31.

Anamnesi Familiare e Fisiologica: negativa A.P.R.: nel 1957 TBC polmonare bilaterale, nel 1960 appendicectomizzata. A.P.P.: dal maggio 1960 dolori addominali diffusi ai quadranti bassi che persistono dopo l'intervento di appendicectomia, associati ad astenia ed alvo irregolare. Ricoverata in reparto ginecologico, viene fatta diagnosi di tumore addominale di n.d.d. e pertanto trasferita in chirurgia generale. E.O.G.: negativo. E.O.L.: addome pianeggiante, mobile con gli atti respiratori. Alla palpazione profonda, si apprezza al mesogastrio una tumefazione rotondeggiante, delle dimensioni di una arancia, a superficie liscia, di consistenza dura, spostabile, non dolente.

Parametri ematologici nella norma, Casoni positiva. E.C.G.: nella norma. RX torace: focolai sclerotici biapicali. Rx diretta renale, Rrografia: negativa.

FIG. 1 - Rx TENUE: A CARICO DI UN LUNGO TRATTO DELLE PRIME ANSE DIGIUNALI PRESENZA DI INFILTRAZIONI E RIGIDITÀ PARIETALE CON SCOMPARSA DEL DISEGNO MUCOSO ED IRREGOLARITÀ DELLA PERISTALSI. PRESENZA DI IMMAGINI LACUNARI SEGMENTARIE CON RESTRINGIMENTI ALTERNATI A TRATTI ECTASICI A TIPO ANEURISMATICO.

Intervento Chirurgico (30-1-61 Dr. G. Pesce): laparotomia pararettale destra, si reperta una neoformazione dura e bernoccoluta, che interessa il meso e la prima ansa digiunale subito dopo il Treitz, le cui pareti sono friabili ed ispessite a placca. Resezione di tutto il tratto interessato ed anastomosi termino-terminale. Sutura primaria.

Diagnosi istologica: Linfoma linfocitico del tenue. (Fig. 2)

FIG. 2 - VISIONE D'INSIEME DELLE STRUTTURE GHIANDOLARI INTERESSATE DA INFILTRAZIONI ESTERNE DI LINFOCITI PICCOLI E MEDI E DI AREE FOCALI DI ULCERAZIONI SUPERFICIALI (100 X).

FIG. 3 - LINFOMA LINFOCITICO DEL TENUE. PARTICOLARE DELLO STESSO PREPARATO ISTOLOGICO: SI EVIDENZIANO ALCUNI LUMI DI GHIANDOLE DELLA MUCOSA INTESTINALE COMPLETAMENTE IMMERSI IN LINFOCITI PICCOLI E MEDI. (250 X).

Dimessa, chirurgicamente guarita, il 21-2-61. A tutt'oggi vivente, a distanza di 24 anni e 9 mesi dall'intervento.

Caso n. 2: I. Carmela anni 26.

Anamnesi Familiare, Fisiologica e Patologia Remota: negative. A.P.P.: la paziente riferisce da circa un mese, dolori addominali crampiformi diffusi ai quadranti bassi dell'addome, con prevalenza in fossa iliaca sinistra, associati ad irregolarità dell'alvo, astenia e calo ponderale. E.O.G.: condizioni generali scadute. E.O.L.: addome di forma e volume normale, organi ipocondriaci in sede, alla palpazione profonda si apprezza, in fossa iliaca sinistra, una tumefazione a superficie liscia, mobile, di consistenza duro-elastica, modicamente dolente. Parametri ematologici nella norma. E.C.G.: nella norma.

Rx torace, Urografia: negativi. Rx tenue: a carico di un segmento dell'ileo, di circa 15 cm di lunghezza, presenza di infiltrazione e rigidità parietale con scomparsa del disegno mucoso. Rx colon: non visualizzazione delle porzioni coliche distali. Rx clisma opaco: lieve riduzione di calibro della prima porzione del sigma, i cui contorni appaiono peraltro regolari.

Intervento Chirurgico (14-6-71 Dr. G. Pesce): laparotomia ombelico-pubica. Alla apertura del cavo peritoneale si rinviene modica ascite ed una neoplasia di un'ansa ileale (a m. 2,5 circa dalla valvola ileocecale) che è invasa per più di 20 cm, insieme con tutto il meso fino al di là della sua radice. Metastasi dell'epiploon, che è aderente al tumore, e metastasi e intraperitoneale della parete laterale sinistra della fossa iliaca corrispondente. Altra metastasi si rinviene su un'altra ansa ileale. Non essendo possibile procedere ad intervento radicale, si esegue una enteroentero anastomosi latero-laterale in duplice strato sulle anse a monte ed a valle del tumore. Sutura primaria.

Osservazioni: l'ansa ileale interessata dal processo neoplastico è accollata ad un'ansa del sigma e lateralmente alla parete addominale laterale.

Diagnosi istologica: linfonodo ed epiploon.

Il linfonodo non lascia riconoscere tracce della sua struttura e consta di un tessuto riccamente cellulare, analogo a quello che si rileva nel frammento epiploico.

A carico dell'epiploon si osservano tessuto fibro-adiposo con noduli infiltrati linfomonocitari; da considerare come metastasi di linfoma linfocitico.

Dimessa il 21-8-71. Deceduta il 17-8-72, a distanza di un anno dall'intervento.

Caso n. 3: S. Rosa anni 31.

Anamnesi Familiare, Fisiologica e Patologica Remota: negative. A.P.P.: La paziente riferisce da circa due settimane vomito alimentare post-prandiale tardivo preceduto da nausea, e dolore tensivo epigastrico. E.O.G.: condizioni generali buone. E.O.L.: alla palpazione profonda si risveglia dolore all'epigastrio e mesogastrio. Organi ipocondriaci in sede, lieve timpanismo colico; guazzamento gastrico. Parametri e ematologici nella norma. E.C.G. nella norma. Rx torace, colecistografia: negativi. Rx stomaco e duodeno: gastrectasia con ectasia duodenale per presenza di una stenosi digiunale che parte dall'angolo del Treitz e si estende per circa 30 cm, riducendo il calibro intestinale ad un sottile tramite cordoniforme da infiltrazione parietale. (Fig. 4)

Fig. 4

Intervento Chirurgico (13.5.77 Dr. G. Pesce): Laparotomia xifo-ombelicale. Si evidenzia la prima ansa digiunale per una lunghezza di 20 cm trasformata in cordone di colore grigiastro cui segue un tratto di

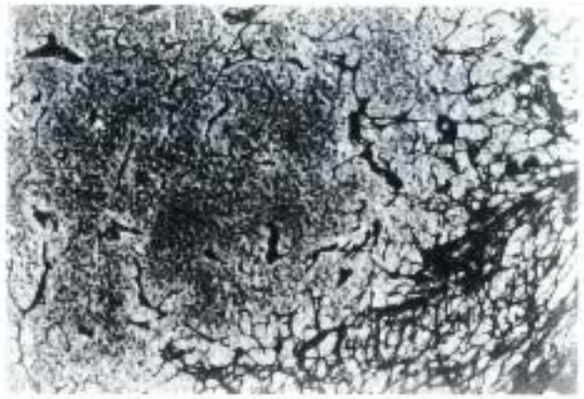
4-5 cm di ansa a caratteri normali, al quale segue un altro tratto di ansa della lunghezza di 15 cm con gli stessi caratteri della precedente.

A valle di questa seconda neoformazione, a circa 15 cm. si riscontra altra neoformazione a ridosso della parete mesenterica dell'ansa, del diametro di circa 2 cm. con eguali caratteri della precedente. Resezione duodeno-digiunale (20 cm. a valle dell'ultima neoformazione) con linfectomia paramesenterica. Duodeno-digiunostomia termino-terminale in duplice strato. Sutura primaria.

Diagnosi Istologica: linfoma istiocitico del tenue.

FIG. 5 - SI PUO OSSERVARE UNO SCOMPAGINAMENTO DELLE GHIANDOLE INTESTINALI CHE SONO CIRCONDATE A MO DI MANICOTTO DA ELEMENTI LINFOCITARI (250 X).

FIG. 6 - CON IL METODO DI GOMORI PER L'IMPREGNAZIONE ARGENTICA SI METTE IN EVIDENZA LA SCARSA COMPONENTE RETICOLARE A CARICO DELLE CELLULE LINFOCITARIE (250 X).



Il decorso postoperatorio è stato normale e la paziente è tutt'oggi vivente in buona salute, a 8 anni e 6 mesi dall'intervento.

Nei linfomi primitivi del tenue il sesso più colpito, secondo i dati della letteratura, è quello maschile, con un rapporto di 2 a 1 rispetto al sesso femminile, anche se i casi da noi osservati riguardano 3 pazienti di sesso femminile. L'incidenza dei tumori maligni del tenue rispetto all'età, varia a seconda che si tratti di forme mesenchimali od epiteliali. La maggior parte degli AA è concorde nel riconoscere la predilezione dei tumori mesenchimali a manifestarsi nel 3° - 4° decennio di vita, mentre i tumori epiteliali si riscontrano, di preferenza nel 4°-6° decennio.

Per quanto riguarda i linfomi primitivi la classificazione istologica più seguita è quella di Lennert - Kiel 1974:

Linfomi primitivi del tenue

a) Basso grado di malignità
- Linfocitico
- Linfoplasmocitoide (immunocitico)
- Centrocitico
- Centroblastico-Centrocitico { Follicolare / Follicolare + diffuso / Diffuso

b) Alto grado di malignità
- Centroblastico
- Linfoblastico
- Immunoblastico

c) Indefiniti

Macroscopicamente, si distinguono:

1) Tipo nodulare semplice
a) a nodo unico
b) a nodi multipli disseminati
c) a nodi semplici confluenti

Questi tipi possono avere sviluppo intracavitario, esocavitario e misto.

2) Tipo infiltrante
a) intramurale
b) transmurale

3) Tipo combinato, infiltrante con vegetazione nodulari che possono essere endocavitarie, esocavitarie e miste.

Vario può essere il volume raggiunto. Al taglio appare di consistenza carnosa, dura, di aspetto lardaceo, con striature giallastre per fenomeni di necrosi. Quando è invasa la parete a tutto spessore, l'ansa interessanta può aderire al peritoneo parietale o ad organi viciniori.

Clinicamente i linfomi del tenue, si manifestano con una sintomatologia iniziale scarsa e priva di elementi di particolare valore patognomonico, motivo per cui la loro diagnosi viene posta, purtroppo spesso in fase avanzata, quando l'invasione tumorale dà luogo a disturbi di transito, o quando la neoplasia si rende palpabile all'esame esterno. La sintomatologia iniziale è caratterizzata da inappetenza, astenia, decadimento delle condizioni generali, calo ponderale, anemia progressiva, segni comuni ad altre affezioni neoplastiche. Si può avere modico rialzo termico serale, per il riassorbimento di sostanze tossiche di origine tumorale. Più tardivi a comparire sono i disturbi digestivi, consistenti in senso di peso postprandiale, dolori localizzati in genere alla zona paraombelicale, ed ipocondriaca sinistra. La sintomatologia dolorosa è di tipo gravativo o crampiforme e può arrivare fino alla vera colica che insorge, in genere, dopo qualche ora dal pasto, in corrispondenza del transito del contenuto intestinale nella zona colpita dal tumore, spesso stenotica.

Nei portatori di neoplasia della prima ansa digiunale, inoltre, è frequente il verificarsi di periodi di stitichezza seguiti da scariche diarroiche. Sintomatologia che spesso porta a facili diagnosi di disturbi colitici funzionali.

In fase avanzata, alla sintomatologia innanzi descritta, si aggiungono disturbi più marcati del transito del contenuto intestinale, che possono arrivare fino alla fase occlusiva.

Tra le ricerche da praticare, molto importanti sono i parametri di laboratorio e le indagini radiologiche.

I parametri di laboratorio più importanti sono l'anemia sideropenica con positività della ricerca del sangue occulto nelle feci, alterazioni delle α_2, B globuline plasmatiche, aumento dell'indice di Katz, positività dei markers neoplastici, peraltro aspecifici, quali il CEA ed il CA 19.9.

Da qui l'importanza di una accurata tecnica di esplorazione radiologica che ci consenta di scoprire gli stadi iniziali del tumore.

Onde poter ottenere delle buone immagini radiografiche sono stati escogitati particolari accorgimenti tecnici. Tra questi uno dei più efficaci è quello del riempimento frazionato ideato da Panssdorf.

Somministrando piccole quantità di bario ad intervalli di 10-15 min., si ottiene uno scarso riempimento gastrico ed una distribuzione omogenea del mezzo di contrasto nel tenue. Risultati utili si possono ottenere anche con la introduzione di bario mediante sondino di Einhorn secondo la tecnica di Schatzki.

Il quadro radiologico dei linfomi del tenue si manifesta in due forme fondamentali.

1) alterazioni del calibro dell'ansa: sono le più frequenti, il lume intestinale appare generalmente ridotto di calibro sotto forma di strozzamento anulare o di un tubo ristretto; spesso contorto, con scomparsa della plicatura mucosa. La riduzione del calibro porta ad un iniziale ritardo dello svuotamento dell'ansa ed a un progressivo dilatarsi del tratto a monte.

L'ostacolo meccanico provoca, anche a monte del tumore, un accentuarsi della peristalsi intestinale, che si manifesta con contrazioni più o meno violente che si arrestano bruscamente a livello della stenosi. Meno frequentemente il tratto intestinale colpito può apparire sotto forma di un tratto rigido, dilatato, in corrispondenza del quale il pasto opaco ristagna per assenza di peristalsi. Anche in queste forme il disegno mucoso appare scomparso.

2) Difetti di riempimento: sono l'immagine radiologica delle forme tumorali vegetanti ad evoluzione endocavitaria, similmente a quanto si riscontra in tutte le forme proliferative del tubo digerente. Il difetto di riempimento può essere parietale o circolare, con disegno mucoso conservato o scomparso talvolta con immagini lacunari (forme ulcero vegetanti). Tra le complicazioni che possono insorgere nei portatori di linfomi del tenue, la più frequente è l'emorragia per ulcerazione della mucosa tumorale. Non rare sono le perforazioni. L'invaginazione può manifestarsi nei tumori peduncolati, per il solito meccanismo di trazione. L'occlusione acuta è un'evenienza che può verificarsi in qualunque stadio dell'evoluzione tumorale.

Ai fini prognostici e terapeutici, essenziale è la valutazione del grado di diffusione della neoplasia, secondo la classificazione di Ann Arbor (1971):

I_E : interessamento di un solo organo (o sede) extralinfatico

II_E : interessamento localizzato di un organo (o sede) extralinfatico e di una o più sedi linfonodali dalla stessa parte del diaframma

III_E : interessamento localizzato di un organo (o sede) extralinfatico o di una o più sedi linfonodali in ambedue i lati del diaframma

IV_E : diffuso e disseminato interessamento di uno o più organi o tessuti extralinfatici con o senza aumento di volume linfonodale.

Lo staging preoperatorio impone pertanto, per definire la entità della diffusione della neoplasia e l'eventuale interessamento sistemico, l'esecuzione di ecotomografia epatica e splenica, di scintigrafia epatosplenica, di linfografia, di TAC toracoaddominale, di biopsie midollari.

La terapia è essenzialmente chirurgica, anche se la neoplasia linfomatosa, come d'altra parte tutte le neoplasie, sono malattie che richiedono un trattamento pluridisciplinare. La terapia chirurgica è ovviamente da adattare alle singole circostanze:

a) unica localizzazione. Exeresi ampia con asportazione di tutti i linfonodi regionali, che, se risultano metastatici, comportano una radioterapia complementare. Oggi si tende ad applicare la terapia radiante anche nei casi di mancato interessamento linfonodale.
b) localizzazione diffusa. In questi casi exeresi chirurgica dei segmenti resecabili e terapie complementari.
c) neoplasie non resecabili. Derivazioni intestinali e terapia complementari.

Se importante è lo staging preoperatorio, altrettanto importante è lo staging intraoperatorio per un adeguato trattamento postoperatorio. A tal fine utili sono prelievi bioptici epatici e dei linfonodi non locoregionali (i quali saranno asportati con l'intervento di exeresi) da far esaminare istologicamente in estemporanea e la marcatura con clips delle zone sospette. Molti AA consigliano anche la splenectomia routinaria (a diagnosi istologica accertata) specie se i caratteri della milza facciano pensare ad un suo coinvolgimento nel processo patologico.

Nei due casi, da noi trattati radicalmente (casi 1° e 3°), non era presente (almeno macroscopicamente) interessamento di altri organi o tessuti e non abbiamo fatto determinazioni bioptiche intraoperatorie perchè all'epoca non disponevamo della possibilità di esami istologici estemporanei. La sopravvivenza a lungo termine di tali casi, depone per una localizzazione limitata della malattia.

Alla luce dei dati della letteratura e dagli elementi che si traggono dall'osservazione dei casi da noi trattati, possiamo dedurre che:
1) di fronte ad una neoplasia del tenue va sempre sospettata la probabile natura linfomatosa di essa, e di conseguenza va realizzato un accurato staging pre ed intraoperatorio che potrà orientare adeguatamente ad un opportuno trattamento chirurgico e medico complementare.
2) La prognosi delle neoplasie linfomatose localizzate del tenue, è migliore di quelle carcinomatose, sia per la più agevole resecabilità, quando ce ne sono le condizioni, sia per la maggiore sensibilità ai trattamenti medici complementari eventuali.

BIBLIOGRAFIA

1. Bellaria A., Messinetti S.: *I tumori mesenchimali maligni dell'intestino tenue a punto di partenza dal sistema istiocitario*. «Ann. Ital. Chir.» 33, 1051, 1901, 1956.
2. Caraveo J., Trowbridge A.A. et Al.: *Diagnosi e terapia dei linfomi gastrointestinali primitivi*. «La Clinica Chirurgica del Nord America» Vol. 12 num. 5, 921-927, 1981.

3. Hesshauss R. Contribuzion à l'étude des tumeurs du rets Zentralblat fur Chir. 32, 1352-1361, 1957.
4. Hoffman J.P., Taft D. A., Wheelis R. F. et Al.: *Adenocarcinoma in regional enteritis of the smal intestine*, «Arch. surg.» 112, 606, 1977.
5. Loehr W. J. et Al.: *I linfomi maligni primitivi del tubo digerente*. Revisione di 100 casi. «Ann. Surg.», 170, 232 1969.
6. Lowenfels A. B.: «*Why are small bowell so rare*» «*Lancet*» 1, 24, 1973.
7. Lukes R. J. Collins R. D.: *Immunologia charecterization of human malignant linphomes*. «Cancer», 34: (Suppl.) 1488-1974.
8. Maderna C.: *Contributo allo studio di tumori poco frequenti dell'apparato digerente*. «Minerva Chirurgica» vol 16, num. 6, 387-394, 1961.
9. Muliere P. L., Urciuoli G., Grosso P., De Rocco K.: *I linfomi gastrici primitivi*. «Atti della Soc. Lucana di Medicina e Chirurgia», 81-90, 1981-1982.
10. Wilson J. M., Melvin D. B.: Graj G., et Al.: *Primary malignancies of the small bowell*, «Ann. Surg.» 180, 175, 1974.
11. Willis R. A.: *Mode of origin tumours solitarj squamosus cell growths of skin*, «Cancer Res.», 4, 19, 1976.
12. Picardi N., Monti M., Marazza M., Osservazioni Cliniche e patogenetiche sui tumori del duodeno e dell'intestino tenue, «Ann. Ital. Chir.», 549-556, 1982.
13. Slauger D. P.: *Multicentric origin of intraoral carcinoma*, «Surgery», 20, 133, 1946.
14. G. Diffenbaugh, Lee Strole, Paschold, Ewing, Barclaj, Brill Passdorf: Cit. da Beale L. Namicini P. A., *Considerazioni su due casi di tumori maligni della prima ansa digiunale*. «Minerva Chir. vol. 16, 6, 913-920, 1961.

M. Losco, G. Ippolito, G. Gallo,
N. Pizzi, A. Spagnuoli, A. Martemucci
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Ospedale di Matera
Divisione di Chirurgia Generale: Primario Dr. M. Losco

IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA MASCHILE
DESCRIZIONE DI UN CASO

RIASSUNTO

È stato esaminato un caso di carcinoma mammario in soggetto maschile di 77 anni, il quale è stato sottoposto ad intervento chirurgico. Le condizioni a distanza sono state soddisfacenti.

INTRODUZIONE

Scopo di questa trattazione è quello di presentare un caso, giunto di recente alla nostra osservazione, che ci offre occasione di formulare alcune considerazioni sulla storia naturale del cancro della mammella, in particolare di quella maschile, sulla diagnosi, sul ruolo della terapia e sulla prognosi dello stesso.

Il Carcinoma della Mammella Maschile (C.M.M.) è reperto molto raro ed il rapporto di incidenza rispetto a quello del sesso femminile è di 1 a 100. Esso rappresenta, inoltre, circa l'1% dei tumori che colpiscono l'uomo.

L'età media di incidenza della neoplasia è intorno ai 60 anni, potendo presentarsi in circa il 6% dei casi al di sotto dei 40 e nell'1% al di sotto dei 30 anni. Confrontando l'età media d'insorgenza del C.M.M. con la stessa malattia nella donna, troviamo che è di circa 10 anni maggiore e la sua incidenza aumenta col progredire della età.

La neoplasia si presenta prevalentemente al lato sinistro come nella donna e solo nell'1,4% dei casi è bilaterale.

Per quanto attiene all'epidemiologia del C.M.M. non sembra che ci siano correlazioni significative con aree geografiche, razze, attività lavorative o religioni. Lo stato coniugale dei soggetti non sembra avere incidenza sulla frequenza del tumore.

Tra i fattori eziopatogenetici del C.M.M. riteremo i più importanti riferiti dai vari Autori con diverso ordine di rilevanza: traumi, radiazioni, ginecomastia, ereditarietà, ormono-dipendenza e orchiti.

a) *Trauma*
Esiste disaccordo ritenendo alcuni Autori che il trauma metterebbe in evidenza una neoplasia già esistente. Gli eventi traumatici non andrebbero peraltro sempre sottostimati.

b) *Radiazioni*
Attualmente gli orientamenti degli Autori non sembrano attribuire importanza alle radiazioni come causa di C.M.M.

c) *Ginecomastia*
La ginecomastia rappresenta una risposta della mammella maschile, meno sensibile dell'organo femminile, ad un eccessivo stimolo estrogenico. Questo fenomeno è osservabile in individui giovani come pure negli anziani: nel primo caso dovuto a terapie con estrogeni, a disendocrinie; nel secondo caso, ad un aumento relativo degli estrogeni di origine surrenalica per la diminuita funzione androgena testicolare. La causa più importante di ginecomastia è nel maschio la cirrosi epatica per la ridotta capacità del fegato di metabolizzare gli estrogeni. La ginecomastia comunque non si riscontra spesso in individui affetti da neoplasie mammarie.
La ginecomastia è pure espressione della sindrome di Klinefelter e può accompagnarsi a neoplasie funzionanti di origine testicolare. L'incidenza del C.M.M. è maggiore di circa 20 volte nei pazienti affetti da s. di Klinefelter rispetto agli individui normali.

d) *Ereditarietà*
Resta da definire il ruolo della ereditarietà nella C.M.M.

e) *Ormono - dipendenza*
Oggi si attribuisce una certa importanza alla ormono-dipendenza nella genesi del C.M.M. anche se solo ulteriori studi potranno chiarire il rapporto tra C.M.M. e ormoni sessuali.
Esiste a tutt'oggi in letteratura una buona documentazione sul rapporto tra estrogeni e carcinoma mammario solo in 6 casi.

f) Orchiti
Per le orchiti infettive manca un rapporto significativo ai fini statistici con il C.M.M.

Le modalità di presentazione della neoplasia sono le seguenti:
- tumefazione non dolente nella maggior parte dei casi (80-90%).
- tumefazione, dolente (2-4%)
- anormalità del capezzolo (60-80%)
- ulcerazione (15-30%)
- secrezione del capezzolo (10-20%).
- tumefazioni linfonodali omolaterali (50-60%)

La secrezione sierosa del capezzolo è indice di neoplasia benigna, quella ematica è nei 2/3 dei casi indice di malignità.

La neoplasia può rimanere occulta per parecchio tempo e manifestarsi solo con metastasi linfonodali ma in genere infiltra rapidamente le strutture circostanti e aderisce alla cute e alla parete toracica, considerata la scarsità di parenchima mammario nel maschio. L'ulcerazione cutanea è più frequente nel maschio che nella femmina. Rarissimo è il carcinoma in situ della mammella maschile.

La diffusione della neoplasia ripete gli stessi aspetti della malattia nel sesso femminile e l'interessamento dei linfonodi ascellari si osserva in circa il 50% dei casi.

Frequenti le metastasi a distanza nei polmoni, cervello, ossa e fegato.

QUADRO ANATOMO-PATOLOGICO

La tipologia istologica dei carcinomi evidenziati nella donna, è riscontrabile anche nell'uomo, ad eccezione del carcinoma lobulare per la mancanza nella mammella maschile di lobuli.

Il più frequente è il carcinoma duttale infiltrante che rappresenta l'80-85% dei casi, mentre i carcinomi midollare, papillare e mucoso raggiungono l'1-7%. Il carcinoma infiammatorio è rarissimo come pure i sarcomi (fibrosarcoma, linfosarcoma, angiosarcoma, liposarcoma e sarcoma neurogenico).

DIAGNOSI

Si può affermare che la diagnosi del C.M.M. è in genere posta tardivamente e quasi sempre come risultato di un esame fisico di routine.

Tra la neoplasie benigne della mammella maschile si annoverano adenomi e fibroadenomi, da alcuni Autori considerate vere e proprie ginecomastie.

La diagnosi differenziale del C.M.M. va posta con la ginecomastia che appare in genere, in giovane età o in seguito a terapie con estrogeni, come lesione discoide centrale, spesso bilaterale, non aderente alla fascia del muscolo pettorale, non dolente e senza fatti ulcerativi.

L'ulcerazione e la secrezione siero-ematica con una tumefazione duro-lignea aderente alla fascia del muscolo gran pettorale o alla parete toracica sono sempre espressione di malignità.

Di raro riscontro sono il tumore filloide, i papillomi intraduttali, i lipomi, i sarcomi e gli angiomi.

Un contributo alla diagnosi può essere dato dalla mammografia e dalla xeromammografia che per altro non sempre chiariscono il dubbio tra ginecomastia e carcinoma. Risultati certi possono essere ottenuti con la biopsia.

TERAPIA.

L'approccio terapeutico al C.M.M. può avvalersi di quattro tempi: Terapia chirurgica, Chemioterapia, Terapia radiante, Terapia ormonale.

a) *Terapia chirurgica*

Il trattamento di elezione nel C.M.M. è la mastectomia radicale secondo Halsted. Nei pazienti di età avanzata viene spesso preferita la mastectomia semplice in associazione alla terapia radiante post-operatoria. In presenza di metastasi linfonodali, può essere presa in considerazione la orchiectomia seguita a distanza da surrenectomia e ipofisectomia.

b) *Chemioterapia*

Per quanto riguarda la chemioterapia la maggior parte degli Autori tende ad associare più farmaci. Da riscontri statistici risulta che un terzo dei pazienti affetti da C.M.M. e trattati con polichemioterapie dopo l'intervento chirurgico risponde positivamente, mentre nella donna si osserva una risposta del 50%.

I farmaci più usati sono: adriamicina, 5 fluoro-uracile, ciclofosfamide e methotrexate.

c) *Terapia radiante*

La terapia radiante viene attuata in genere dopo intervento chirurgico di mastectomia in associazione o meno alla polichemioterapia o alla ormonoterapia.

L'irradiazione viene in genere eseguita nelle neoplasie mammarie femminili sulle stazioni linfonodali sopra e sottoclaveari e sulla catena mammaria interna. Nella neoplasia della mammella maschile, per la centralità della lesione, la terapia radiante viene attuata solo sulla catena linfonodale mammaria interna.

d) *Terapia ormonale*

L'ormonoterapia può essere ablativa o additiva.

L'ormonoterapia ablativa contempla l'orchiectomia che può comportare un certo miglioramento della qualità di vita dopo mastectomia radicale, analogamente a quanto si osserva nella donna con la mastectomia radicale seguita da ovariectomia.

Per la terapia ormonale additiva non esistono in letteratura dati significativi, infatti è facile riscontrare sia regressione della malattia che esacerbazioni della stessa.

PROGNOSI

L'età avanzata sembra essere secondo i vari Autori fattore prognostico sfavorevole.

Importanza riveste anche l'intervallo tra l'inizio dei sintomi e il momento della diagnosi e successivo trattamento, che in genere supera l'anno.

La precoce ulcerazione e la localizzazione prevalentemente centrale della neoplasia nell'uomo sembrano influire sfavorevolmente sul decorso della malattia.

Il tipo istologico rappresenta un fattore di importanza notevole nella prognosi del C.M.M. Buone sembrano essere le prognosi del carcinoma papillare, del carcinoma midollare e mucoso, come anche per il carcinoma della mammella femminile.

Il più frequente, è il carcinoma duttale infiltrante con la prognosi peggiore con sopravvivenza a 5 anni del 38%.

Una minore tendenza a metastatizzare sembra determinare il comportamento meno aggressivo degli istotipi più favorevoli. La malattia di Paget ha una prognosi peggiore nell'uomo rispetto alla donna.

La prognosi del carcinoma infiammatorio è sovrapponibile nei due sessi. Visfeldt e Scheike, usando la classificazione dell'OMS, riportano una sopravvivenza a 5 anni del 58% per il I grado, del 37% per il grado II e del 5% per il grado III.

Lo stadio clinico della malattia (TNM) è strettamente correlato alla prognosi.

Le dimensioni del C.M.M. variano notevolmente e sono riportati tumori del diametro anche di 13 cm. Con l'aumentare delle dimensioni della neoplasia primitiva aumenta la frequenza di metastasi linfonodali ascellari, fattore di importanza notevole ai fini prognostici.

CASO CLINICO

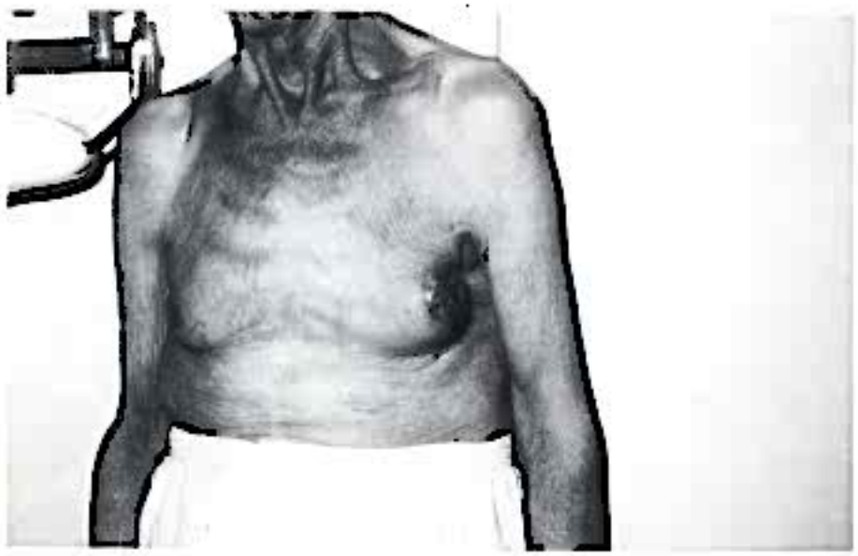
G.M. di anni 77, coniugato. Ricoverato il 5-12-1985. Nulla di rilevante nell'anamnesi familiare e fisiologica. Riferito trauma 3 anni prima, con frattura del bacino.

Da circa 1 anno ha notato la comparsa di una tumefazione non dolente con rapida tendenza all'ulcerazione per la quale si ricovera.

All'E.O. le condizioni generali del paziente appaiono scadute.

La neoformazione mammaria sn. si presenta di dimensioni notevoli (4 × 7 cm.) non dolente nè dolorabile, spostabile appena rispetto alla parete toracica, tenacemente aderente alla cute, che infiltra con una vasta ulcerazione e scomparsa del capezzolo. La cute limitrofa è iperemica. Non gemizio siero-ematico ai tentativi di spremitura. Non palpabili adenopatie ascellari omolateralmente.

FIG. 1



Intervento 12-12-1985.

Per le scadute condizioni generali e l'assenza di adenopatie ascellari, si procede in anestesia locale ad un intervento di mastectomia semplice con taglio obliquo includente una porzione di cute a losanga abbastanza estesa da comprendere l'ulcerazione.

FIG. 2

Nel tempo successivo la dissezione condotta dal versante mediale a quello laterale permette di evidenziare la fascia del muscolo gran pettorale. La neoplasia non presenta sul piano muscolare aderenze tranne che verso l'alto sul margine del gran pettorale.

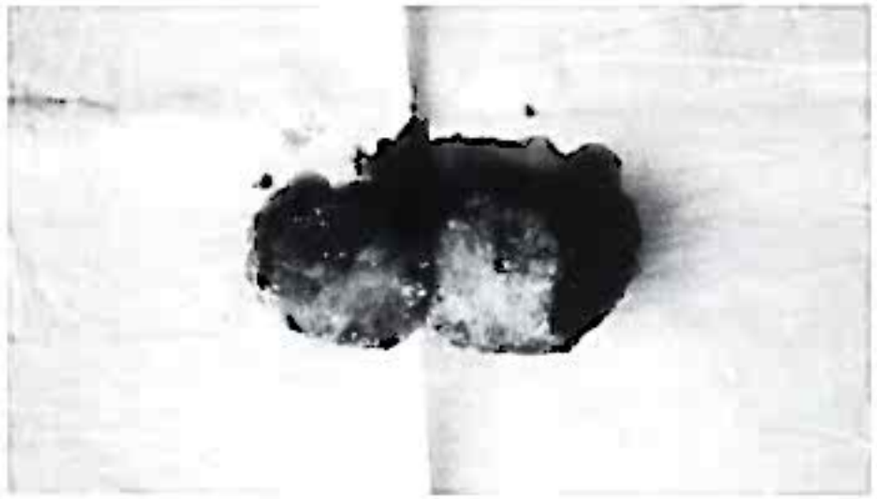
Viene completata l'emostasi. Si lascia un drenaggio e si sutura il sottocute e la cute.

Il pezzo operatorio di dimensioni 4 × 6 × 7 cm. si presenta encefaloide e di colore giallastro al taglio.

L'esame istologico rivela un carcinoma midollare.

Il paziente viene dimesso il 24-12-1985 in buone condizioni. Al controllo un mese dopo le condizioni locali e generali appaiono soddisfacenti.

FIG. 3



CONCLUSIONI

Il caso di carcinoma della mammella maschile descritto ci consente alcune considerazioni di ordine diagnostico e terapeutico.

La diagnosi deve essere precoce.

Il trattamento di scelta è la mastectomia radicale integrata da terapia radiante in associazione o meno alla polichemioterapia, ma, ove le condizioni non lo consentano, la scelta terapeutica sarà dettata da una attenta valutazione del singolo caso.

Nel caso da noi presentato, per le scadute condizioni generali del soggetto, l'età avanzata e l'assenza di linfadenopatia ascellare la scelta è stata quella della mastectomia semplice.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., Rossi A., Brugnatelli L., Brambilla C., De Lena M., Tancini G., Bajetta E., Musumeci R., Veronesi U., 1976 - *Combination Chemiotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer*, New Engl., J. Med., 294, 405-410.
2. Criclow R. W., 1974, *Breast cancer in men*, Sem. Oncol. 1, 145-152.

3. Dao T. L., Morreal C., Memoto T., 1973 - *Urinary estrogen excretion in men with breast cancer*, New Engl. J. Med., 289, 138-140.
4. Scheike O., 1974 - *Male breast cancer. 6 factors influencing prognosis*, Br. J. Cancer. 30, 261-271.
5. Scheike O., Swentstrup B., Frandsen V.A., 1973 - *Male breast cancer II Metabulism of oestradiol 17 Gets in men with breast cancer*, J. Steroid Biochem. 4, 489-501.
6. Tancini G., 1978 - *Il carcinoma mammario maschile*, 421-423 (I tumori della mammella), Casa Editr. Ambrosiana, Milano.

F. M. GALLO*, G. N. GALLO**
*Specialista in Fisiopatologia e Fisiochinesiterapia Respiratoria
**Specialista in Chirurgia generale

DOSAGGI DEL LISOZIMA A LIVELLO BRONCOALVEOLARE IN DIFFERENTI CONDIZIONI CLINICHE

RIASSUNTO

Sono stati indagati il significato e le azioni biologiche del Lisozima (LZM) a livello dell'apparato respiratorio, confrontando pazienti con diverse patologie bronco-polmonari con soggetti normali.

INTRODUZIONE

Il Lisozima (LZM), scoperto da Alexander Fleming nel 1822, è virtualmente presente in tutti gli organismi viventi. Gli studi negli ultimi anni ne hanno chiarito la struttura molecolare e la relazione tra struttura e funzione.

Il LZM è composto da 129 residui di aminoacidi e ha un peso molecolare di 15.000 Daltons. La sua molecola è ripiegata su se stessa e stabilizzata in questa conformazione da 4 ponti disolfuro. Ciò spiega la particolare stabilità del LZM a variazioni di pH e temperatura.

La molecola del LZM è inoltre di tipo globulare, piuttosto compatta e di forma pressocchè ellissoidale, con una profonda cavità su un lato. Questa cavità rappresenta il sito attivo con il quale deve venire in contatto la molecola del substrato per poter essere idrolizzata. Essendo il LZM un polipeptide basico con carica elettrica fortemente positiva, esercita attività litica (idrolasica) sulla struttura biochimica della parete cellulare batterica.

AZIONI DEL LZM

1. Azione antibatterica

Si esplica mediante la scissione di alcuni polisaccaridi presenti nella parete cellulare dei batteri.

2. Azione antivirale

Il meccanismo di azione si esplica a livello sia della fase extracellulare che di quella intra-cellulare. Per quanto riguarda la prima fase il LZM: I) interagisce con le strutture virali, coniugandosi attraverso un meccanismo chimico-fisico in grado di opporsi alla fase di adsorbimento e penetrazione intracellulare; II) inibisce l'attività citopatica virale, riconoscendo e legando il recettore specifico cellulare; III) determina una caduta spiccata della viremia in relazione alla migliorata risposta anticorpale.

Per quel che attiene, invece, alla fase intra-cellulare il LZM svolge un ruolo fondamentale di immunomodulatore naturale, esaltando la risposta anticorpale.

3. Proprietà immunomodulatrici

Sono stati effettuati esperimenti in vivo che hanno considerato due aspetti: uno diretto e l'altro indiretto. L'*aspetto diretto* ha evidenziato almeno due meccanismi di azione battericida: il primo tramite lisi esercitata a livello dei mucopolisaccaridi della membrana cellulare batterica, il secondo costituito da un'azione membranolitica complemento-mediata. L'*aspetto indiretto*, invece, ha dimostrato come per la degradazione dei mucopolisaccaridi di membrana vengano liberate sostanze basiche attive tra cui il muramil-dipeptide, al quale viene attribuito il ruolo di stimolante la risposta immune. L'azione del LZM endogeno ed esogeno si svilupperebbe, come descritto, sulla flora intestinale saprofita, conducendo a liberazione di muramil-dipeptide ed altri peptoglicani aspecifici, stimolatori della risposta immune, sia direttamente che come adiuvanti.

4. Azione antinfiammatoria

Attraverso l'inibizione del movimento cellulare il LZM potrebbe sia limitare l'ulteriore accumulo di leucociti polimorfonucleati sia trattenere nel sito infiammatorio cellule già presenti, limitando così il danno tissutale conseguente all'infiammazione.

5. Azione antitumorale

Il sistema reticolo-endoteliale (SRE) costituisce un importante componente dei meccanismi di difesa dell'individuo sia contro infezioni sia contro cellule neoplastiche. L'attivazione del SRE da parte del glucano, un polisaccaride isolato dalla membrana cellulare del Saccharomyces Cerevisiae, è associata ad un aumento della concentrazione di LZM serico, rivelando che il LZM può essere un indicatore molto utile dello stato funzionale dei macrofagi e inoltre potrebbe avere un ruolo nei meccanismi di difesa antitumorale, aspetto questo che necessita di ulteriori studi.

6. Aziona antalgica

Il LZM, complessando le proteine acide flogogene del focolaio infiammatorio, le rende inattive a scatenare le reazioni connettivo-vascolari dell'infiammazione.

7. Azione antiproteasica

Vari enzimi litici, prodotti dai polimorfonucleati, entrano in gioco nel creare danni vascolari. Il LZM viene individuato quale modulatore dell'afflusso di neutrofili, quale farmaco limitante il carico enzimatico all'alveolo e come fattore difensivo alveolare e bronchiale.

8. Azione di reologia

La natura basica della proteina permette un legame con le sialo-e-solfomucine, in gran parte responsabili delle proprietà reologiche dell'espettorato, modificandone le capacità di legame e igroscopiche.

9. Azione di sorveglianza di membrana

L'attività del LZM sul controllo dei processi di differenziazione cellulare e delle modificazioni di membrana indurrebbe a ritenere che detto enzima possa esercitare un controllo sui processi displastici e che la sua carenza potrebbe avere una certa importanza quale fattore prooncogeno.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo di questo lavoro è stato quello di indagare con opportune metodiche il significato e le azioni biologiche del LZM a livello dell'apparato respiratorio. Sono state utilizzate le apparecchiature disponibili presso la Cattedra di Fisiopatologia Respiratoria dell'Università di Bari, esaminando pazienti con diverse patologie a carico dell'apparato respiratorio in confronto con soggetti normali.

Fonti di variabilità sono apparse le differenti procedure di prelievo, la diluizione del materiale ad opera della soluzione fisiologica usata per il lavaggio, la necessità di un riferimento ad un testimone ritenuto passivo, il potassio (K^+).

MATERIALI E METODI

Nell'ambito di questa ricerca, per la nostra casistica, sono stati presi in esame soggetti normali, pazienti affetti da polmoniti, neoplasie polmonari, bronchite cronica ostruttiva, enfisema, fibrosi idiopatica o secondaria ad asbestosi, sarcoidosi, alveolite estrinseca, tubercolosi polmonare.

Questi sono stati sottoposti a broncoscopia mediante fibrobroncoscopio a piccolo diametro e largo canale operatore (Olympus FB3 Tokio) in corso di anestesia locale mediante xylocaina al 2%. Alcuni hanno ripetuto il protocollo dopo terapia con 1500 mg di LZM per os.

È stato eseguito lavaggio brochiale (BL) mediante istillazione di 20 cc di soluzione fisiologica in un bronco principale e lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL) mediante istillazione in un bronco subsegmentale a fibroscopio incuneato di 250 cc di soluzione fisiologica a boli di 50 cc. Il recupero è stato effettuato mediante aspirazione a bassa pressione in recipiente eparinizzato di silicone a bassa temperatura.

I liquidi di lavaggio sono stati centrifugati a bassa velocità per tempi lunghi (500 g. × 15'); è stata poi effettuata la separazione delle cellule dal sovranatante sul quale sono stati effettuati i dosaggi di LZM.

RISULTATI

A livello bronchiale il LZM/K^+ ha mostrato valori nei controlli di 49,8 ± 5,4 in 5 casi. In corso di polmoniti i valori si sono rilevati

parzialmente variabili: in 13 pazienti 24,41±20,41. In corso di neoplasie polmonari sono stati trovati valori pari a 19,5±12,9 in 26 pazienti. In 6 casi di bronchite cronica sono stati ottenuti valori di 87±52, di gran lunga differenti da quelli di 51±36 osservati in 7 casi di bronchite purulenta, a causa della differenza in K^+ sensibilmente più alto nella serie affetta da bronchite purulenta. In corso di TBC sono stati registrati valori di 9,25±2.25 (Tab. 1).

TAB. 1 - DOSAGGI DEL LZM/K^+ A LIVELLO BRONCHIALE

	x	sd	n
Controlli	49.80	5.4	5
Polmoniti	24.41	20.41	13
Neoplasie	19.5	12.90	26
Bronchiti croniche	87	52	6
Bronchiti purulente	51.00	36	7
TBC	9.25	2.25	5

x = media, sd = deviazione standard, n = numero osservazioni

A livello alveolare sono stati raccolti, per il LZM, valori di 10±9 nei controlli, valori particolarmente elevati in corso di TBC 7±7, neoplasie 9±7 e sarcoidosi 5.8±3. Nelle bronchiti croniche sono stati registrati valori di 9.3±13; il LZM è apparso deflesso, invece, in caso di fibrosi occupazionali 3.12±3.5 e alveoliti allergiche 1.8±0.6 (Tab. 2).

TAB. 2 - DOSAGGI DEL LZM/K^+ A LIVELLO ALVEOLARE

	x	sd	n
Controlli	10	9	5
Polmoniti	7	6	13
Neoplasie	9	7	26
Bronchiti croniche	9.3	13	6
TBC	7	7	5
Sarcoidosi	5.8	3	3
Forme occupaz.	3.12	3.5	6
Alveoliti	1.8	0.6	4

x = media, sd = deviazione standard, n = numero osservazioni

La terapia mediante LZM ripristinerebbe un equilibrio mutato e in ogni caso dovrebbe essere associata in tutte le condizioni caratterizzate da processi atrofici e metaplasici. Infatti, la somministrazione esogena di LZM alla dose di 1500 mg ha prodotto gli effetti riportati in Tab. 3, da cui si evince un incremento dei livelli dosabili di IgA, IgAs a livello bronchiale e di IgA a livello serico.

TAB. 3 - DOSAGGI DI IMMUNOGLOBULINE IN SEGUITO A SOMMINISTRAZIONE ESOGENA

		Prima		Dopo	
		x	sd	x	sd
Siero	IgA	52	33	75	57
BL	IgA	8	12	18	12
	IgAs	3.8	5	9	6

x = media; sd = deviazione standard; n = numero osservazioni

CONCLUSIONE

Preso il LZM quale elemento chiave della ricerca, appare evidente che il primo obiettivo che ci si è posti è stato l'appianamento degli interrogativi riguardanti la sua provenienza e le sue azioni a livello dell'apparato respiratorio.

Studi precedenti hanno rivelato quali fonti di LZM la mucosa bronchiale, gli elementi ghiandolari della sottomucosa e i macrofagi a localizzazione nel polmone profondo. Ulteriori studi hanno confermato il LZM quale prodotto di secrezione costituito da parte degli elementi macrofagici.

A livello bronchiale i valori particolarmente bassi di LZM in corso di neoplasie e TBC hanno denunziato la ipofunzionalità della mucosa legata ai processi di atrofia e metaplasia propri di queste condizioni.

A livello alveolare il LZM viene prevalentemente secreto dai macrofagi e quindi può essere assunto come marker funzionale degli stessi.

Considerate le azioni antibatterica, antivirale e antitumorale del LZM, è parso manifesto che condizioni di carenza realizzino un effetto promfettivo e prooncogeno.

BIBLIOGRAFIA

1. L. Adorini, *Potenzialità immunoterapiche del lisozima: una rivalutazione critica*, in «Aggiornamento del medico», 1, 7, 1982;
2. N. R. Diluzio, *Lysozime, glucan-aptivated macrophages and neoplasia*, in «Res. Reticuloendothelial Soc.», 26/1, 67, 1979;
3. M. Gasparini Casari-B. Palmieri, *Effetti immunologici della terapia lisozimica nella patologia infettiva dell'anziano*, in «Minerva Urologica», 31, 1979;

4. H. W. Konstan-P. W. Chen-J. M. Sherman-M.J. Thomassen-R. E. Wood-T. G. Boat, *Human lung lysozime sources and properties*, in «Am. Rev. Resp. Dis.», 123, 120, 1981;
5. T. L. Kokoshis-N. R. Diluzio, *Serum lysozime: an index of macrophages function*, in «J. Reticuloendoth. Soc.», 26, 67, 1979.

F. M. GALLO*, G. N. GALLO**, S. E. GALLO***, E. A. GIORDANO****

*Specialista in Fisiopatologia e Fisiochinesiterapia Respiratoria - Matera
**Specialista in Chirurgia Generale - Matera
***Dottore Forestale - Matera
****Istituto di Filologia e Lingue Romanze - Università di Bari

LA TERAPIA NELLE MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO NEI TEMPI PASSATI: L'USO DEI SEMPLICI

RIASSUNTO

È stato esaminato un *ricettario* veneto quale strumento essenziale della pratica medica nel XV secolo, con particolare riferimento all'uso dei semplici nella cura delle affezioni dell'apparato respiratorio.

Uno dei generi più peculiari della pratica medica antica era costituita dai *ricettari*, manuali che si presentavano in veste enciclopedica, riportando una suddivisione in capitoli, tanti quanti i possibili mali dell'uomo, e per i quali si suggerivano le ricette più adatte; queste erano frequentemente precedute dalla citazione di una o più autorità mediche dell'epoca, perchè suffragassero la loro validità, ma nella maggior parte dei casi non avevano alcun rapporto con quanto veniva loro attribuito. Il ricorso a nomi di prestigio serviva unicamente per avvalorare rimedi astrusi o impregnati di credenze superstiziose; va poi tenuto in conto l'uso pratico di tali opere, le quali rifuggivano da sottigliezze teoriche e disquisizioni scientifiche. È necessario, inoltre,

tenere presente che la medicina ufficiale utilizzava farmaci, i cui componenti erano metalli preziosi, essenze sofisticate che solamente i potenti e le classi più agiate potevano permettersi. I meno abbienti e i più poveri ricorrevano per la cura dei propri malanni a composizioni basate soprattutto sui *semplici*, quelle sostanze, cioè, che si trovavano già in natura, quali le essenze vegetali più comuni e le parti di alcuni animali; una componente notevole era, poi, costituita da pratiche magico-religiose.

Uno dei testi di tal genere, che godette di enorme fortuna per secoli in passato, fu il *Thesaurus Pauperum* (Tesoro dei poveri) di Pietro Ispano, un medico portoghese del XII secolo, divenuto anche Pontefice con il nome di Giovanni XXI. Di quest'opera, originariamente redatta in latino, abbiamo preso in esame una traduzione compiuta alla fine del 1400 in Italia, e più precisamente in Veneto; il manoscritto che la serba è collocato a Napoli nella Biblioteca dei Girolamini con la segnatura C.F.I.9.

FIG. 1 - L'ERBOLAIO CHE VENDE LE ERBE MEDICINALI (DALLO SPIEGEL DER ARTZNEI DEL PHRIES, 1529)

Nell'ambito di questa versione abbiamo preso in considerazione i capitoli riguardanti le malattie dell'apparato respiratorio. Qui trovano posto ricette per la *tosse* e il *catarro*, *l'infiammazione della laringe*, *l'emottisi*, *i danni procurati dal fumo, dal caldo e dall'abuso della voce*.

Per esempio nei rimedi contro la *tosse e il catarro* consiglia per la prima un decotto di nocelle e vino, per il secondo, avvalendosi dell'autorità di Dioscoride (un medico bizantino), un'infusione di fichi, camomilla con vino bianco e semi di senape da bere nelle ore notturne.

Per i sofferenti di *asma* la prescrizione consisteva nel sorbire con la massima cura un intruglio di uova fresche e laserpizio.

Contro la «squinanzia», *l'infiammazione del laringe* era prescritto l'uso di un panno caldo unto di miele e sugna stagionata, spalmato di sterco di cane e posto sul petto dell'infermo.

Chi pativa di *emottisi* poteva porvi rimedio bevendo del succo della correggiola oppure, come predicava il *Viatico*, l'opera del medico Girardo, l'uso dopo abbondante essudazione per suffumigi di decotto di malvavisco, di un unguento composto di sugna di porco, grasso di anatra, di gallina e bue, impastato con burro, olio violato, gomma arabica e di dragante.

I *danni provocati dal fumo, dal caldo e dall'abuso della voce* potevano essere curati con l'impiego di una bevanda di acqua fredda e liquirizia alla sera prima di addormentarsi e di pane bagnato in acqua al mattino dopo il risveglio.

In riferimento alla *pleurite*, oltre la pratica usatissima del salasso operata sul lato opposto a quello in cui si avvertiva dolore, si consigliava un decotto di camomilla, meliloto e fieno greco, assunto in un recipiente di rame, o ancora un impacco di radici di malvavisco, semi di lino e burro.

Un vasto campo di applicazioni è quello delineato dalla utilizzazione della *camomilla*: le sue indubbie proprietà calmanti la rendono elemento di frequenti preparati, alcuni attribuiti ai principi della Medicina, quali Galeno, Dioscoride, Avicenna, altri allo stesso estensore delle ricette.

Si va dalla cura della pleurite o di altre affezioni degli organi respiratori alla terapia per la colica, l'itterizia e la febbre quartana:

> «Contra quela infirmità che vien chiamada
> pleuresis el primo conseio è de far salasar
> lo infermo da la parte contraria... Item
> optima medesina in questo si è a fuor una
> vesiga da rame plena de decozion de camamila
> et de meliloto, de fen griego...»
>
> (c. 25v).

TAB. 1 - MATRICARIA CHAMOMILLA L. - RIFERIMENTI DI BOTANICA STORICA E SISTEMATICA

Matricaria chamomilla L.
Se: s. camomilla, vol. II, p. 88;
Ma: s. camamilla; Artemide, p. 594 10;
Pe: s. camamilla;
FE: vol. IV, p. 167;
Pi: vol. III, p. 86.

Pianta erbacea annuale a fusto generalmente eretto e ramificato, lungo fino a 60 cm. Foglie alterne, bi- o tripennatosette, glabre, lunghe 4-7 cm.

I capolini, che raggiungono i 3 cm di diametro, sono lungamente peduncolati e portano un ricettacolo cavo; fiori del raggio provvisti di ligula bianca tridentata. Il frutto è un piccolo achenio ricurvo; il pappo è pressochè assente. Diffusa nella maggior parte d'Europa, è probabilmente originaria delle regioni sud-orientali. Quasi certamente si tratta di una pianta archeofita da molto tempo introdotta in Italia ed ormai ovunque naturalizzata; frequente fino ad 800 m s.l.m., è comune come infestante delle colture di frumento.

Per la chiave interpretativa delle sigle utilizzate si consulti la Bibliografia.

FIG. 2 - MEDICO CHE VISITA UN APPESTATO ODORANDO LA CANFORA.

Molti di questi composti sono entrati permanentemente nella preparazione dei rimedi di carattere popolare, ma non è da trascurare il ricorso che ad alcuni di essi si fa ancora oggi da parte della farmacopea ufficiale. Per esempio un elemento quale la camomilla è adoperato per la preparazione di antiflogistici e sedativi; al malvavisco si riconoscono ancora proprietà emollienti, protettive ed espettoranti; i semi di lino trovano posto nella confezione di linimenti protettivi; la liquirizia è poi utilizzata come demulcente, privo di per sè di azione farmacologica, ma che agisce stimolando la produzione di saliva e facilitando la umidificazione faringea e laringea. Va inoltre sottolineato che ancora oggi nei casi di estrema secchezza e viscosità delle secrezioni rino-bronchiali si consiglia una umidificazione dell'ambiente e una generosa somministrazione di liquidi.

BIBLIOGRAFIA

(Se) = *El libro agregà de Serapiom*, a c. di G. Ineichen, voll. I-II, Venezia-Roma, 1966;
(Ma) = *I discorsi* di P. A. Matthioli, Venezia, MDLXXXI;
(Mi) = P.A. Michiel, *I cinque libri di piante*, Venezia, 1940;
(Pe) = O. Penzig, *Flora popolare italiana*, vol. I-II, Genova, 1924;
(FE) = AA. VV., *Flora Europaea*, voll. I-V, Cambridge, 1964-1980;
(Pi) = S. Pignatti, *Flora d'Italia*, vol. I-III, Bologna, 1982.

Subito dopo la sigla trovano posto la voce rinvenuta nelle opere di consultazione se risulta divergente dalla forma riscontrata nel testo, il volume, la pagina e la denominazione scientifica della specie offerta da quelle.

G. N. GALLO*, F. M. GALLO**
*Specialista in Chirurgia Generale
**Specialista in Fisiopatologia e Fisiochinesiterapia Respiratoria

IL LAVAGGIO BRONCO-ALVEOLARE NELLA PRATICA CLINICA

RIASSUNTO

Il lavaggio bronco-alveolare (BAL) è un'indagine, attuata mediante broncoscopio rigido o a fibre ottiche, che consente la diagnosi e il monitoraggio di varie condizioni cliniche.

INTRODUZIONE

Il lavaggio bronco-alveolare è un'indagine che consente lo studio del «polmone profondo» e quindi delle modificazioni che in esso si realizzano in differenti condizioni di patologia polmonare. Tale metodica si avvale dell'uso del broncoscopio, che può essere rigido o a fibre ottiche.

STRUMENTARIO

Il broncoscopio del primo tipo è un tubo metallico a sezione circolare o lievemente ellittica con l'estremità prossimale su cui possono innestarsi altri accessori (ottiche fotografiche, pinze per biopsia, ecc.); l'estremità distale è tagliata a becco di flauto a margini arrotondati; su questa stessa estremità è anche situato il sistema di illuminazione mediante un'astina di fibre di vetro o di quarzo inserita in una scanalatura del broncoscopio; per gli adulti la lunghezza è di 40 cm e il diametro interno di 10 mm.

Il broncoscopio del secondo tipo è, invece, un cavo flessibile, costituito da fasci di fibre di vetro che hanno la proprietà di condurre la luce, che proviene da una sorgente luminosa, e l'immagine; nel fibroscopio vi sono uno o due canali in cui è possibile introdurre pinze per prelievi bioptici e cannule di aspirazione, prossimalmente esiste un'impugnatura che contiene un sistema ottico per la visione e il congegno per la regolazione della estremità distale, che può subire un'angolatura di 130° nei due sensi opposti, il diametro varia fra 5 e 6 mm.

Il broncoscopio a fibre ottiche permette di eseguire indagini molto meno traumatiche, l'esame dell'intero albero tracheo-bronchiale, compresi i lobi superiori fino a livello subsegmentario. Molti ritengono ancora valido il broncoscopio rigido in particolari circostanze, soprattutto quando il lume tracheale sia ristretto da processi fibrotici, compressioni estrinseche o tumori murali.

PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

Il paziente a digiuno viene premedicato mezz'ora prima dell'esame con una fiala di Valium e 0,5 mg di atropina, al fine di sedarlo, attutendone i riflessi faringo-laringei e riducendone le secrezioni in modo da rendere più agevole la successiva anestesia locale (rino-faringo-laringea), che viene eseguita mediante xylocaina al 2%. In pazienti eretistici e nei bambini è preferita l'anestesia totale.

IL LAVAGGIO BRONCO-ALVEOLARE

Si preferisce introdurre il fibrobroncoscopio per via nasale, eseguendo il BAL in genere in un ramo subsegmentario del medio e della lingula; può tuttavia essere effettuato in qualsiasi altro territorio

parenchimale nel quale sia stata precedentemente evidenziata la presenza di patologia.

Il liquido più utilizzato è la soluzione fisiologica a temperatura ambiente, che viene instillata a boli di 50 ml per un totale di 250-300 ml. Il Liquido viene lentamente prelevato in genere mediante aspiratore meccanico, raccogliendolo in recipienti di plastica o di vetro siliconato allo scopo di evitare l'adesione alla parete di elementi cellulari, fra i quali soprattutto i macrofagi alveolari. Il liquido recuperato è pari al 70-80% della quantità instillata; in esso si distinguono due parti: la prima (20 cc. ca.) costituisce il lavaggio bronchiale (BL), la restante parte rappresenta il vero lavaggio bronchioloalveolare (BAL).

INDICAZIONI - CONTROINDICAZIONI - RISCHI

Il BAL è praticato per la diagnosi di varie patologie polmonari, quali neoplasie, bronchiti croniche ostruttive, polmoniti, TBC, alveoliti allergiche estrinseche, sarcoidosi, silicosi, asbestosi. Si ottengono così informazioni importanti sia per la identificazione precoce delle situazioni patologiche non ancora precisamente determinate sulla base dei dati clinici e radiologici, sia per la possibilità di monitorare l'evoluzione delle predette patologie. Questi obiettivi vengono raggiunti esaminando, dopo avere sottoposto il BAL a centrifugazione a bassa velocità (500 g × 15'), la componente cellulare sedimentata e il sovranatante.

Per quanto riguarda le controindicazioni, queste si configurano in: grave insufficienza cardiaca o respiratoria, notevole debilitazione per cause polmonari o extrapolmonari, infezione bronchiale per il rischio di una sua disseminazione, severa iperreattività bronchiale che potrebbe scatenare una grave crisi di broncospasmo.

In riferimento ai rischi, si possono verificare: lieve rialzo termico, raramente infezione, modesta diminuzione della PaO_2, leggera tachicardia, dispnea anche di grado marcato, lesioni traumatiche delle vie aeree, sindromi legate all'azione tossica degli anestestici locali.

BIBLIOGRAFIA

1. M. A. Sachner, *Bronchofiberscopy*, in «Am. Rev. Resp. Dis.», 111, 62, 1975;
2. A.B. Tonnel-Ph Ramon-J.J. Lafitte, *Incidence et contre-indication du lavage bronchoalvéolaire*, in «Rev. Fr. Mal. Resp.», 7, 651, 1979.

C. DANZI, M. ALIANI, R. BRUNO, M. F. CAIAFFA
A. M. CARBONARA, E. GATTI, S. STRADA, L. MACCHIA
Università degli Studi di Bari
Cattedra di Allergologia ed Immunologia Clinica: Direttore Prof. A. TURSI

POLLINI ALLERGENICI NEL MATERANO: DUE ANNI DI OSSERVAZIONI, 1984-85.

RIASSUNTO

Rilevamenti aerobiologici vengono condotti a Matera dal 1984. Dati già abbastanza precisi sono stati raccolti sui tre principali pollini allergenici: Parietaria, Graminacee ed Olivo.

La Parietaria presenta due stagioni nettamente distinte, una primaverile-estiva ed una autunno-invernale, le Graminacee sono reperibili da Aprile a Luglio. L'Olivo presenta una stagione breve ed intesa tra Maggio e Giugno. Sono stati studiati inoltre alcuni pollini di interesse allergologico minore: le Cupressacee, le Composite e le Fagacee.

Viene sottolineato che i risultati ottenuti a Matera ricalcano da vicino quelli relativi a stazioni aerobiologiche pugliesi (Cassano Murge e Bari).

Viene infine prospettato come sbocco naturale degli studi in corso la elaborazione del calendario pollinico di Matera.

INTRODUZIONE

Le pollinosi costituiscono un esempio quasi paradigmatico di quanto importante sia il ruolo dell'ambiente in taluni campi della patologia umana.

Il numero, il tipo, le specifiche caratteristiche cliniche delle malattie allergiche dovute a pollini, sono in ogni data area geografica strettamente legate alle specifiche caratteristiche aerobiologiche dei pollini allergenici aerodiffusi presenti in quella data area.

L'aerobiologia di tali pollini dipende a sua volta dalle caratteristiche geografiche, dal clima, dalla vegetazione, dalle coltivazioni prevalenti, dalle attività umane proprie di quella data area, in una parola dall'ambiente. In tutto il bacino del Mediterraneo, ad esempio, trova larga diffusione la pollinosi da Olivo in relazione all'intensa coltivazione di questo albero attuata in estese regioni. D'altro canto, pollinosi cosmopolite, assumono da noi caratteristiche proprie: è il caso della pollinosi da Graminacee che è nell'ambiente Mediterraneo una malattia tipicamente primaverile, mentre nel Nord Europa ed in molte altre parti del mondo è una malattia estiva.

Appare quindi chiaro che sotto ogni aspetto dalla diagnosi alla terapia, il trattamento di queste malattie non può prescindere da una completa conoscenza del tipo e del numero dei pollini aerodiffusi presenti in ciascuna zona e della loro aerobiologia in relazione all'ambiente. Ciò è possibile mediante l'attuazione di rilevamenti aerobiologici sistematici su cui si basa la elaborazione di dettagliati calendari pollinici locali.

Negli ultimi anni in Italia questo tipo di indagini ha conosciuto un notevole sviluppo ed esiste attualmente una rete di oltre una cinquantina di stazioni di rilevamento distribuite su tutto il territorio nazionale, questa rete fa capo alla Associazione Italiana di Aerobiologia costituitasi a Bologna nel 1985.

SCOPO DEL LAVORO

In tale contesto anche a Matera sin dal 1984, per iniziativa congiunta della U.S.L. 6 e della Cattedra di Allergologia ed Immunologia Clinica dell'Università degli Studi di Bari, si è dato inizio ad un programma di rilevamenti aerobiologici attuati in una fase preliminare, maggio-settembre 1984, con un apparecchio gravimetrico e quindi, in via definitiva, con metodiche volumetriche, dal dicembre 1984 a tutt'oggi.

Nel presente lavoro vengono riportati i primi risultati ottenuti da questo campionamento aerobiologico, tali risultati vengono posti in relazione con dati di tipo epidemiologico ed ambientale e confrontati con rilievi analoghi relativi alle località più vicine.

MATERIALI E METODI

Il territorio e l'ambiente

Matera (40° 40', N, 16° 37' E), 401 m. s.l.m., con poco più di 52.000 abitanti, dal punto di vista ambientale è, prima di ogni altra cosa, una città caratterizzata dalla coesistenza in un unico sito di due realtà urbanistiche assai differenti tra loro: il complesso dei Sassi, scavati nella parete di destra della Gravina di Matera, ormai quasi del tutto disabitati e purtroppo in stato di deprecabile abbandono con la conseguente espansione della flora ruderale, e la città moderna caratterizzata da ampi spazi ricchi di verde, che si allunga da Nord-Ovest a Sud-Est sul pianoro che sovrasta il lato destro della Gravina, senza soluzione di continuità con la zona dei Sassi, contraendo peraltro estesi rapporti con le campagne circostanti.

Verso Nord e verso Est, superato il fondo, vi è la parete sinistra della Gravina che fronteggia la città intera con una vasta area incolta e rocciosa. Pollini allergenici possono trarre origine tanto dalla vegetazione della città nuova che da quella della città vecchia (dove prospera la Parietaria), così come dalle campagne immediatamente circostanti ricche di coltivazioni cerealicole e di pascoli (Graminacee) e dalla zona della Gravina; una fonte specializzata di polline possono essere gli oliveti, più limitati in estensione e sparsi sul territorio. Inoltre, bisogna considerare la possibilità di contributi provenienti da territori più lontani poichè è noto che i granuli pollinici possono viaggiare anche per decine e centinaia di chilometri: grandi quantità di polline di Olivo potrebbero giungere dalle estese coltivazioni del Barese a Nord e del Tarantino ad Est o dalla zona di Ferrandina e dal Metapontino a Sud; i pollini di Fagacee (Querce) potrebbero giungere dai boschi della Murgia e da quelli delle zone interne della provincia (Accettura, San Mauro Forte, ecc.) ad Ovest e Sud-Ovest; Graminacee possono arrivare da tutte le direzioni.

Rilevamenti aerobiologici

La stazione di campionamento è ubicata presso l'Ospedale Civile, in una zona piuttosto elevata e ricca di verde in direzione Sud-Ovest

rispetto all'asse principale della città; dista circa 500 m. sia dalla aperta campagna che dai Sassi. Il campionatore pollinico era installato sul terrazzo di uno dei padiglioni dell'Ospedale Civile a 15 m. circa dal piano stradale.

Esistono due metodiche di valutazione del contenuto in pollini dell'atmosfera: un metodo gravimetrico che richiede l'uso di un apparecchio molto semplice, il campionatore di Durham, che consente di esporre in maniera standardizzata un vetrino ricoperto di materiale adatto alla cattura del particolato atmosferico; in questo caso, dopo opportuna colorazione, si identificano e si contano i granuli pollinici che si siano depositati spontaneamente per effetto della gravità sul vetrino.

Il secondo metodo, detto volumetrico, si basa sull'uso di apparecchiature più complesse come ad esempio il campionatore di Hirst. In questo caso si contano i granuli pollinici contenuti in volumi noti di aria, facendoli impattare forzatamente sulla «superficie di cattura». Questo secondo metodo, fornisce dati molto più accurati e confrontabili, perchè espressi in granuli per metro cubo di aria e riferiti a tempi precisamente determinabili.

Nel periodo maggio-luglio 1984 è stata condotta una prima campagna preliminare di osservazioni, basata su metodiche gravimetriche, dal novembre 1984 a tutt'oggi il campionamento è continuato con un campionatore tipo Hirst prodotto dalla Lanzoni srl di Bologna (Fig. 1).

FIG. 1 - CAMPIONATORE POLLINICO VOLUMETRICO TIPO HIRST, MODELLO VPSS 2000, PRODOTTO DALLA LANZONI S.R.L. DI BOLOGNA

RISULTATI

I rilevamenti compiuti hanno consentito di identificare nell'atmosfera di Matera un gran numero di pollini diversi. Non tutte le specie osservate, però, presentavano un reale interesse dal punto di vista allergologico. Infatti, la possibilità che un dato polline sia causa di patologia respiratoria di tipo allergico su larga scala è legata essenzialmente a due fattori: la sua concentrazione atmosferica ed il suo potere allergizzante (variabile da specie a specie in relazione alle caratteristiche immunochimiche dei costituenti del granulo pollinico). In una data area, quindi, si possono osservare: a) pollini largamente rappresentati ed altamente allergenici che saranno naturalmente i principali responsabili di pollinosi in quella zona; b) pollini largamente presenti ma dotati di moderato potere allergizzante oppure pollini fortemente allergenici ma presenti in quantità ridotta, seppure apprezzabile; questi pollini saranno responsabili di un limitato numero di sensibilizzazioni; infine c) pollini che pur essendo fortemente allergenici sono rilevabili solo eccezionalmente e pollini che, presenti in quantità cospicue, sono del tutto privi di allergenicità; sia gli uni che gli altri non costituirono perciò un reale pericolo.

A tali criteri classificativi, di tipo strettamente allergologico, si richiama la tabella 1, che elenca i 25 tipi di pollini sinora identificati nell'atmosfera di Matera.

TAB. 1 - ELENCO DEI POLLINI RITROVATI NELL'ATMOSFERA DI MATERA (vedi testo)

a	b	c
Parietaria	Cupressacee	Pinacee
Graminacee	Corylus	Olmo
Olivo	Ontano	Erica
	Betulacee	Pioppo
	Frassino	Platano
	Composite	Noce
	Plantaginacee	Leguminose
	Ostrya	Chenopodiacee
	Quercia	Castagno
	Fagacee	Eucalipto
	Assenzio	Mercurialis

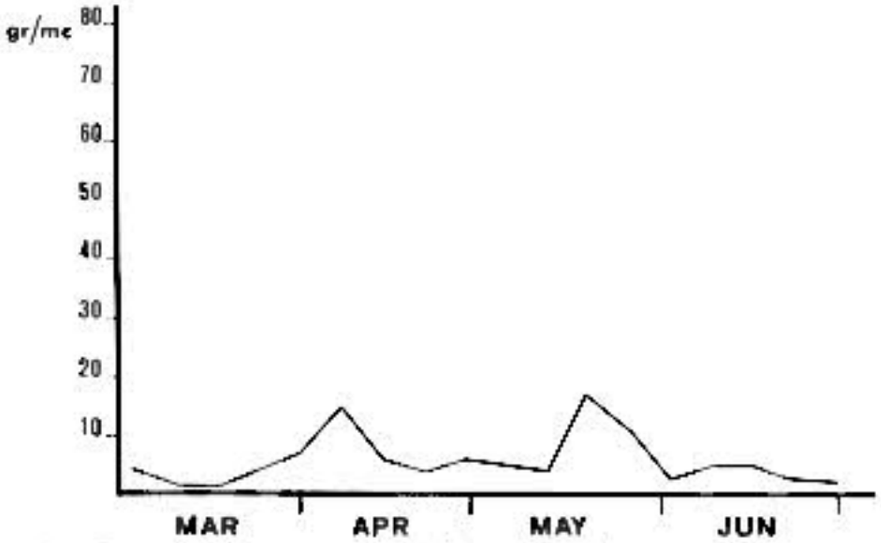
Pollini allergenici «maggiori»

La *Parietaria*, localmente conosciuta col nome di «erba del vento», è insieme alle Graminacee la principale causa di pollinosi nel Materano, con rispettivamente il 38% ed il 37% di tutte le sensibilizzazioni a pollini (5), così come nel resto del Sud Italia (3,4,7). Diffusa quasi

esclusivamente nei paesi dell'Europa Meridionale e del Mediterraneo è una pianta ruderale tipicamente sinantropica, presente quindi prevalentemente in ambiente urbano o comunque fortemente caratterizzato da manufatti murari, con uno sviluppo che è proporzionale all'entità del degrado ambientale (2). Il polline di Parietaria è molto piccolo (9-13 micron di diametro) e pertanto può facilmente penetrare a livello delle più fini diramazioni dell'albero bronchiale, ciò insieme alla forte allergenicità può spiegare la gravità del tipo di manifestazioni cliniche di cui è causa.

A Matera il polline di Parietaria era reperibile durante tutti i mesi dell'anno, le concentrazioni atmosferiche erano tuttavia decisamente più elevate nel periodo compreso tra marzo e settembre (fig. 2) con un massimo stagionale di 36 granuli/mc il 17-5-85. Nei mesi autunnali ed invernali, invece, il polline era reperibile sempre in quantità modestissime e spesso in maniera non continuativa.

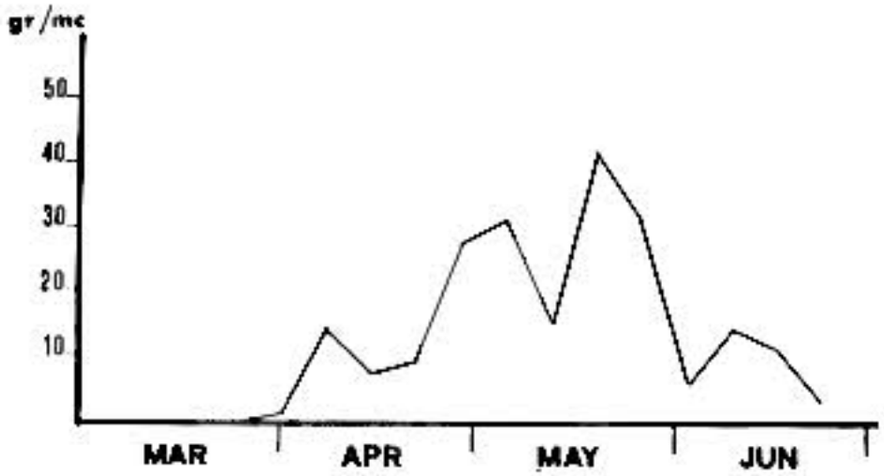
FIG. 2 - MATERA: POLLINE DI PARIETARIA: MEDIE SETTIMANALI MARZO - GIUGNO 1985 (GRANULI PER METRO CUBO DI ARIA)



Le *Graminacee* sono una famiglia comprendente un gran numero di specie, sia spontanee, la gran parte dell'erba dei prati e delle campagne, che coltivate (grano, orzo, avena, ecc.). Si tratta di piante cosmopolite e costituiscono forse la principale causa di pollinosi in tutto il mondo. Le Graminacee, in particolare quelle coltivate, producono granuli pollinici di dimensioni notevolmente maggiori rispetto alla Parietaria (fino ad oltre 50 micron di diametro).

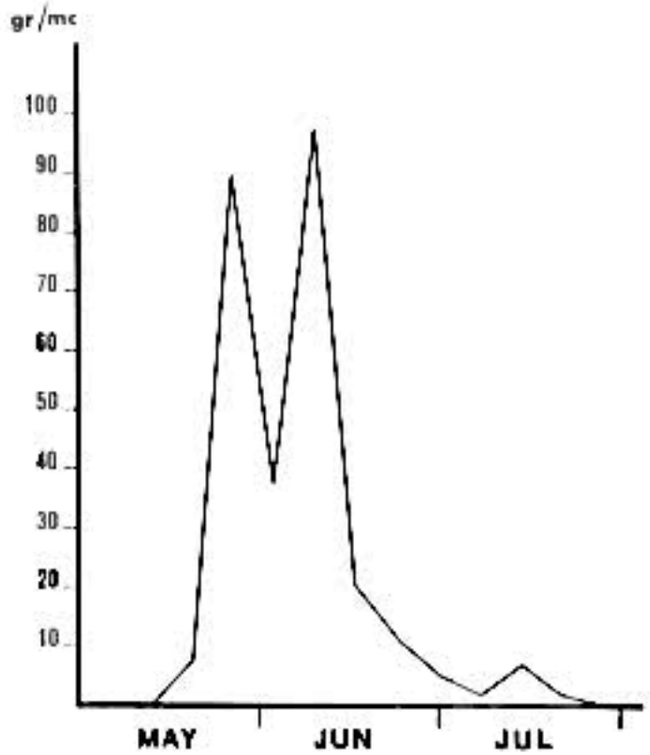
A Matera comparivano nella prima settimana di aprile e si trovavano continuativamente fino a metà luglio (Fig. 3). Il periodo di massima pollinazione però comprendeva essenzialmente l'ultima settimana di aprile e tutto maggio (massimo 83 granuli/mc il 3-5-86). Una «coda» di pollinazione è stata osservata anche in settembre a livelli però decisamente più modesti. Dal punto di vista qualitativo l'osservazione microscopica evidenziava una discreta percentuale di granuli di grosse dimensioni, riferibili quindi a specie coltivate.

FIG. 3 - MATERA: POLLINE DI GRAMINACEE: MEDIE SETTIMANALI MARZO-GIUGNO 1985 (GRANULI PER METRO CUBO DI ARIA)



Il polline di *Olivo*, che nel Materano è al terzo posto per importanza epidemiologica col 15% circa di tutte le sensibilizzazioni a pollini (5), si presenta di dimensioni intermedie tra quelle delle Graminacee e della Parietaria (17-18 micron di diametro). La stagione pollinica appariva breve ma intensa, aveva inizio intorno a metà maggio e virtualmente si esauriva a fine giugno, con uno sviluppo quindi di sole 5-6 settimane. Nel 1985 il massimo stagionale veniva raggiunto il 6 giugno con 210 granuli/mc. Da notare l'andamento bifasico del profilo pollinico (fig. 4). Le coltivazioni olivicole, fonte esclusiva di questo polline, costituiscono in provincia di Matera il 7,22% dell'intera superficie.

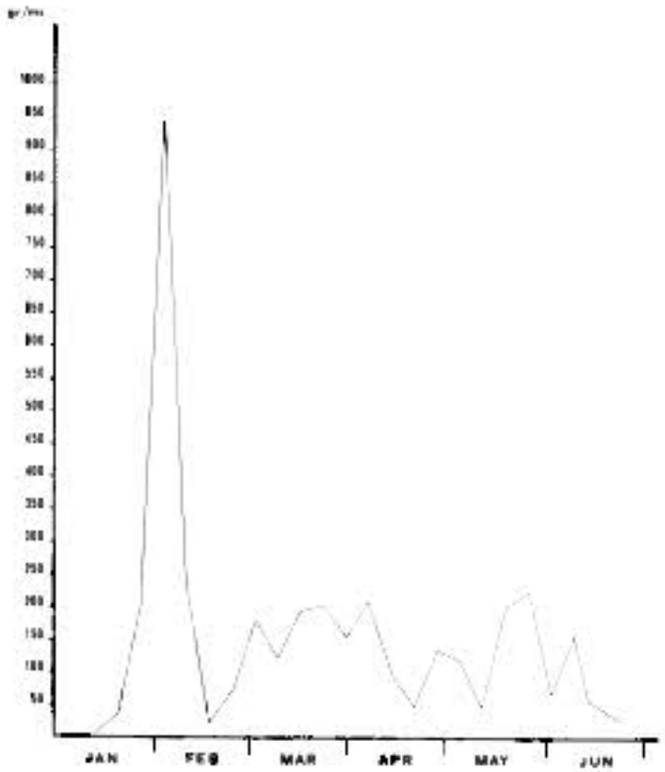
FIG. 4



Pollini allergenici «minori»

Tra i pollini «minori», vanno ricordati, le *Cupressacee* che costituivano in assoluto il tipo pollinico più rappresentato con una stagione invernale che caratterizzava il profilo pollinico generale di Matera (Fig. 5). La stagione delle Cupressacee si sviluppava tra gennaio e i primi di aprile ed era contraddistinta da valori delle conte spesso elevatissimi (massimo del 3 febbraio 1985 con 2048 granuli/mc) con forti variazioni intergionaliere. Questi alberi a fioritura tipicamente invernale, sono originari del Medio Oriente e del Nord America, ma ormai sono ben acclimatati in Italia e sempre più largamente impiegati sia a scopo ornamentale che di rimboschimento (soprattutto il Cupressus Sempervirens ed il Cupressus Arizonica).

FIG. 5 - MATERA: PROFILO POLLINICO TOTALE NEL PERIODO GENNAIO-GIUGNO 1985. MEDIE SETTIMANALI. GRANULI PER METRO CUBO DI ARIA. IL POLLINE RILEVATO IN GENNAIO, FEBBRAIO E NELLA PRIMA PARTE DI MARZO E COSTITUITO QUASI ESCLUSIVAMENTE DA CUPRESSACEE



Durante tutta la primavera e l'estate veniva notata la presenza di polline di *Composite* (Girasole, Margherita, Assenzio); le quantità rilevate erano però sempre estremamente modeste a causa della pollinazione prevalentemente entomofila delle specie di questa famiglia.

Ben rappresentate invece le *Fagacee* (Quercei da fine aprile a giugno con valori elevati soprattutto in maggio.

DISCUSSIONE

L'esame complessivo dei dati riportati alla luce di quanto è stato sinora pubblicato sull'argomento per quanto riguarda l'Italia Meridionale,

permette di asserire innanzitutto che la composizione pollinica dell'atmosfera di Matera appare molto simile a quella delle stazioni relativamente vicine situate in territorio pugliese: Cassano delle Murge e Bari (rispettivamente a circa 30 e 60 Kmi (5); più marcate le differenze con Napoli, ad esempio, (4).

Analizzando in dettaglio i risultati per ciò che riguarda la Parietaria si deve sottolineare innanzitutto la presenza di due stagioni nettamente distinte: un'alta stagione comprendente la primavera e l'estate ed una bassa stagione comprendente l'autunno e l'inverno. Durante la bassa stagione le quantità di pollini presenti sono quasi insignificanti. Ciò potrebbe spiegare perchè la pollinosi da Parietaria si manifesti a Matera il più delle volte con sintomatologia di tipo marcatamente stagionale (dalle primissime settimane della primavera all'estate inoltrata) e non perenne come invece accade altrove. Riguardo alla relativa esiguità delle conte anche durante l'alta stagione si deve ricordare che la stazione di rilevamento, cui si riferiscono i dati, si trova in una zona residenziale della città, dove i fenomeni di degrado urbano sono minimi, è invece possibile che nella zona dei Sassi possano essere rilevate concentrazioni di molto superiori, questa ipotesi troverebbe riscontro nell'osservazioni di subitanee riaccensioni di sintomatologia in alcuni pazienti in relazione ad occasionali spostamenti dalla parte nuova alla parte vecchia della città.

Ben definiti ed in perfetto accordo con le osservazioni cliniche sembrano i limiti temporali della stagione pollinica delle Graminacee, che ha inizio in aprile e culmina in maggio, perdurando fino ai primi di luglio. Questo andamento rispecchia la situazione generalmente osservabile in tutta l'Italia Meridionale, al Centro ed al Nord, invece, l'inizio della stagione è spostato ai primi di maggio e tutto il successivo svolgimento è ritardato di 3-4 settimane.

Altro dato interessante è la relativa frequenza di polline di Graminacee coltivate, che suggerisce l'opportunità di adeguare la scelta degli estratti da usare a scopo diagnostico e la composizione dei preparati iposensibilizzanti usati in terapia (di solito miscele di 5 o 6 Graminacee diverse) alla specifica realtà locale.

Anche i dati relativi all'Olivo sembrerebbero essere in sostanziale accordo con le osservazioni già condotte a Bari e a Cassano, dove tuttavia si sono registrate concentrazioni in assoluto molto più elevate, spiegabili con la maggiore estensione delle superfici destinate ad oliveto (54,25% della provincia di Bari contro il 7,22%). Anche a Matera la stagione è breve ma severa, con un incremento esponenziale delle conte subito dopo l'inizio della seconda metà di maggio e con brusco

calo entro fine giugno. La bifasicità del profilo potrebbe essere spiegata con apporti pollinici a lunga distanza specie dalle provincie di Bari e di Taranto. Anche in questo caso le caratteristiche aerobiologiche della stagione pollinica spiegano gli aspetti clinici della relativa pollinosi. I pazienti che ne sono affetti possono infatti passare da una situazione di assoluto benessere ad una condizione di notevole sofferenza nel giro di pochi giorni.

I risultati relativi alle Cupressacee, alla luce di quanto rilevato in recenti lavori (Caiaffa e coll. 1985), suggeriscono l'opportunità di considerare con più attenzione rispetto al passato la possibilità di pollinosi tardo-invernali (soprattutto forme congiuntivitiche tipo «hay-fever») dovute a questo allergene, che comunque non dovrebbe mai essere escluso dal panel diagnostico di uso routinario.

Come pure, nonostante l'ipoallergenicità, non si può escludere a priori qualche caso di sensibilizzazione a polline di Quercia e di altre Fagacee.

Contrasta infine con la scarsezza delle conte polliniche, la percentuale non del tutto trascurabile (circa 7%), delle sensibilizzazioni a Composite (5); ciò conferma la spiccata allergenicità e l'aggressività di questi pollini.

CONCLUSIONI

In conclusione i dati sin qui raccolti che pongono l'accento su tre pollini maggiori: Parietaria, Graminacee ed Olivo e su alcuni pollini minori (Composite, Cupressacee e Fagacee), confermano la validità degli studi in corso a Matera (unica città sede di stazioni aerobiologiche in tutta la regione Basilicata) e rappresentano un primo contributo a quell'insieme di conoscenze aerobiologiche, che, come già si è detto nell'introduzione, costituiscono un presupposto indispensabile per il trattamento delle pollinosi.

Sulla base di questi dati e di quelli che saranno ottenuti nei prossimi anni sarà possibile elaborare il Calendario pollinico di Matera, utile strumento di diagnosi e di monitoraggio della terapia ad ogni livello.

BIBLIOGRAFIA

1. Caiaffa M. F., Carbonara A. M., Gatti E., Macchia L., Resta P., Strada S., Tursi A.: *Congiuntivite da Cupressacee: modificazioni*

ambientali e patologia allergologica emergente. 17° Congresso della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica. Milano, 3-5 ottobre 1985. Pag. 107.

2. Carbonara A. M., Aliani M., Caiaffa M. F., Danzi C., Gatti E., Giannoccaro F., Graziani A., Iaia E., Macchia L., Strada S., Tursi A.: *Urban environment and Parietaria pollen counts*. 3rd International Conference on Aerobiology. August 6-9, 1986. Basel, Switzerland. Proceedings. Pag. 92.
3. Crimi M., Palermo F., Di Maria G. U.: *Considerazioni sulla sensibilizzazione al polline di Olivo*. In: Bonomo L. e Tursi A.: *L'Allergia respiratoria*. Pagg. 141 - 143. Verduci Editore, Roma, 1984.
4. D'Amato G., Cocco G., Liccardi G., Melillo G.: *A study on airborne allergenic pollen content of the atmosphere of Naples*. Clin. Allergy 13, 537-544, 1983.
5. Danzi C., Aliani M., Caiaffa M. F., Carbonara A. M., Gatti E., Macchia L., Strada S., Tursi A.: *Indagini aerobiologiche nel Materano: dati preliminari*. Simposio Internazionale su: *Recent Advances in Respiratory Allergy*. L'Aquila, 5-6 Luglio 1985, in stampa.
6. Macchia L., Aliani M., Strada S., Carbonara A. M., Cuomo V., Iaia E., Tursi A.: *Comparative airborne pollen survey in a coastal city (Bari) and an hill one (Cassano Murge) of Apulia*. International Symposium: *Recent Advance in Allergology*. Spoleto, September, 7-8 - 1984. In press.
7. Macchia L., Caiaffa, M. F., Carbonara A. M., Strada S., Tursi A.: *Il calendario aeropollinico di Bari. Risultati di quattro anni di osservazioni e correlazioni clinico-ambientali*. Folia Allergol. Immunol. Clin. 32, 199-216, 1985.

R. ROMANO, F. BISACCIA, G. STRAZIUSO, M. ZUPA,
R. MIRANDA, A. GILIO, A SIGILLITO, M. CANOSA,
G. RICCIUTI, N. D'ALESSANDRO, N. D'AQUINO

Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo di Potenza
Servizio Chirurgia di Urgenza e Pronto Soccorso Chirurgico: Primario Dr. G. STRAZIUSO

IL DIVERTICOLO DI MECKEL

INTRODUZIONE

Non è infrequente, il riscontro occasionale nel corso di interventi laparotomici, di un diverticolo di Meckel (d.M.), che costituisce la anomalia più comune del dotto onfalo-mesenterico; sovente purtroppo si evidenzia drammaticamente per la comparsa di una delle complicanze ad esso legate (occlusione intestinale, diverticolite, perforazione, emorragia, degenerazione neoplastica), ponendo così un difficile problema diagnostico e terapeutico.

Attualmente, sono discordanti le opinioni sulla condotta terapeutica da seguire, allorchè il suo reperto è occasionale e non risulta sede di alterazioni evidenziabili macroscopicamente.

Nel presente lavoro ci proponiamo di apportare il contributo della nostra esperienza sull'argomento.

MATERIALE E METODO

Nel periodo 1971-1986 abbiamo osservato nel Servizio di Chirurgia di Urgenza dell'Ospedale S. Carlo di Potenza, 25 pazienti affetti da diverticolo di Meckel su 9130 interventi chirurgici eseguiti nello stesso periodo, con una incidenza pari allo 0,3%; 18 uomini e 7 donne (rapporto uomo-donna = 2,5 ad 1).

L'età media dei pazienti risulta essere 31 anni (uomini = 33; donne = 22) con un minimo di due mesi ed un massimo di 80 anni; maggiormente colpiti risultano i pazienti in età pediatrica (48% dei casi) e quelli che hanno oltrepassato il 5° decennio di vita (24% dei casi).

La diagnosi di accettazione nella stragrande maggioranza dei casi è risultata generica: addome acuto, occlusione intestinale, appendicite acuta, melena; in un solo caso abbiamo posto diagnosi preoperatoria di complicanza legata alla presenza di un diverticolo di Meckel.

La sintomatologia clinica è risultata aspecifica e costituita da dolori addominali diffusi con maggior acuzie in fossa iliaca destra ed al mesogastrio, nausea, vomito, quadro peritonitico od occlusivo conclamato; più raramente sono comparsi i segni di un'anemizzazione acuta, ingravescente.

Esami radiologici sono stati eseguiti in 17 pazienti (nella maggior parte, l'unica indagine preoperatoria è l'esame radiologico diretto dell'addome, che ha evidenziato la presenza di distensione ileale e/o livelli idroaerei; nei pochi casi in cui la relativa minor acuzie clinica ci ha permesso di effettuare ulteriori indagini quali l'Rx digerente e/o il clisma opaco od il clisma del tenue, questi non sono risultati dirimenti) in nessun caso abbiamo fatto uso dell'arteriografia selettiva della mesenterica superiore o della scintigrafia con Tecnezio 99-m pertecnetato.

In 11 casi (44%) il suo riscontro è stato occasionale, nel corso di interventi chirurgici eseguiti per altre noxe patogene: in cinque casi nel corso di interventi eseguiti per appendice acuta (a tal proposito ricordiamo che la sua ricerca è da noi praticata sistematicamente nel corso di tale intervento); in tre casi, in corso di interventi per carcinomi del colon; in un caso di invaginazione ileo-ileale da fibroleiomioma endoluminale; in un caso di occlusione intestinale da briglia, esito di un precedente intervento laparotomico; ed infine, in un caso di peritonite da ulcera peptica perforata.

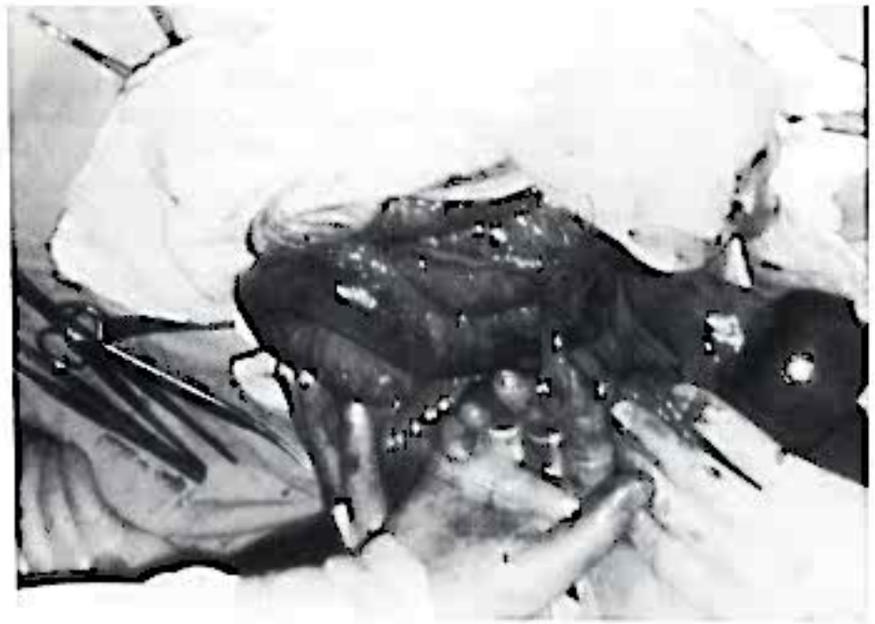
Nei rimanenti 14 casi (56%), invece, esso rappresentava il primum movens che aveva condotto il paziente all'intervento stesso.

In questi pazienti la complicanza che aveva colpito il diverticolo era rappresentata dall'occlusione intestinale in 7 casi (per la presenza di un volvolo ileale o di briglie strozzanti e/o aderenze esito di pregressi fenomeni flogistici a carico dello stesso), oppure la presenza nel suo contesto di un processo flogistico con irritazione peritoneale o franca peritonite in 5 casi; od ancor più raramente un'anemia acuta ingravescente, con comparsa di melena, in due casi, ma in uno solo con presenza di una nicchia ulcerativa sanguinante e di mucosa gastrica ectopica. Non abbiamo osservato alcun caso di degenerazione neoplastica dello stesso.

In sei casi (24%), abbiamo osservato la contemporanea presenza di alterazioni a carico del diverticolo di Meckel ed altre noxe patologiche: in cinque casi in concomitanza con una flogosi appendicolare; in un caso con la presenza di un'occlusione da briglia non a partenza dallo stesso (Fig. 1-2).

FIG. 1 - CASO DI DIVERTICOLO DI MECKEL, IN PREDA A NECROSI, CAUSA DI OCCLUSIONE INTESTINALE. (STROZZATO ALLA BASE DA UN'ANSA ILEALE, STROZZAVA A SUA VOLTA UN ALTRO TRATTO DISTALE DELL'ILEO)

FIG. 2 - DIVERTICOLO DI MECKEL A CIRCA 90 CM. DALLA VALVOLA ILEO-CECALE REPERTO OCCASIONALE IN UN CASO DI OCCLUSIONE INTESTINALE DA TORSIONE DEL MESENTERE CON ESTESA NECROSI ILEALE



L'intervento chirurgico, eseguito tramite laparatomia pararettale destra o di Mac Burney e meno frequentemente con incisione mediana sottoombelico-pubica è consistito in undici casi in una resezione segmentaria ileale e nei rimanenti nove in una resezione a cuneo dello stesso; tale tattica chirurgica è stata attuata in base al reperto chirurgico osservato; per cui, la semplice diverticolectomia, è stata effettuata nei casi non complicati, ove la presenza di lievi alterazioni limitate allo stesso, od una stretta base di impianto con il pericolo di possibili future complicazioni ne hanno consigliato l'escissione; mentre, la resezione intestinale si è resa necessaria per la presenza di gravi alterazioni in atto a carico dello stesso. In cinque casi, infine, il suo rilievo è stato occasionale, e della sua presenza ne è stato informato il paziente senza che si sia proceduto alla sua rimozione non considerandolo sede di alterazioni evidenti né di probabili future complicazioni.

La sede del diverticolo è risultata compresa tra i 10 ed i 90 cm. dalla valvola ileo-cecale ed estremamente variabili sono state la forma e le dimensioni osservate (Fig. 3-4).

FIG. 3 - DIVERTICOLO DI MECKEL A CIRCA 90 CM. DALLA VALVOLA ILEO-CECALE DI FORMA ALLUNGATA, A DITO DI GUANTO, DELLA LUNGHEZZA DI OLTRE 15 CM

FIG. 4 - DIVERTICOLO DI MECKEL A CIRCA 40 CM. DALLA VALVOLA ILEOCECALE CORTO E TOZZO DELLA LUNGHEZZA DI CIRCA 5 CM

L'esame istologico, eseguito in oltre la metà dei casi, ha mostrato la presenza nel suo contesto di infiltrati infiammatori e/o microerosioni ed in un solo caso la presenza di un'ulcera gastrica ectopica evidenziatasi con una imponente emorragia.

Nei pazienti operati, non è stata osservata alcuna importante complicanza post-operatoria; la mortalità nella nostra casistica è nulla, la degenza media è risultata di 14 giorni.

DISCUSSIONE

Il diverticolo di Meckel (d.M.) determinato dalla persistenza completa o parziale del dotto onfalomesenterico rappresenta la più frequente anomalia congenita del tubo digerente; la sua presenza nella popolazione varia (a seconda delle casistiche: autoptiche o chirurgiche) tra il 1% ed il 3% con una eguale incidenza nei due sessi.

Esso può rimanere a lungo asintomatico e costituire spesso un reperto chirurgico occasionale, ma può rendersi manifesto per l'insorgenza di una o più complicanze ad esso legate; nel 22% dei casi per alcuni AA. (Weinstein e coll., 1962) mentre solo nel 4% dei casi per altri (Soltero e coll., 1976) con una maggior incidenza in età pediatrica che rapidamente decresce con l'avanzare dell'età.

Le complicazioni classicamente sono: l'emorragia, l'occlusione intestinale, la flogosi, la perforazione e più raramente l'impianto di tumori sul diverticolo di Meckel; queste colpiscono maggiormente gli uomini con un rapporto uomo/donna che varia a seconda degli aa. da 2 a 5 ad 1.

Tale diverticolo, già osservato da Fabricius Hildanus nel 1650, quindi dal Lavater nel 1672, dal Littré nel 1745 (che per primo ne riportò la presenza in un sacco erniario) e successivamente descritto da Morgagni nel 1769, fu dai vari autori posto in relazione con un aumento della pressione intestinale (riconoscendo quindi un meccanismo eziopatogenetico legato alla pulsione) mentre Meckel nel 1809 per primo presentò una descrizione completa delle varietà anatomiche ad esso legate, associandolo alla persistenza del dotto che nell'embrione unisce l'intestino al sacco vitellino.

Questo residuo del dotto onfalo-mesenterico, vero diverticolo in quanto contiene tutti gli strati della parete intestinale, presenta a livello della mucosa in circa la metà dei casi, zone di ectopia di mucosa gastrica o più raramente tessuto pancreatico; è situato generalmente sul margine antimesenterico dell'ileo ad una distanza variabile tra i 30 e gli 80 cm. dalla valvola ileo-cecale ed ha dimensioni e forma estremamente variabili; comunica con l'ileo attraverso una ampia bocca, ma può altresì persistere come cordone fibroso residuo, seno ombelicale, fistola onfalo-mesenterica completa od incompleta o cisti

enterica: di queste anomalie, la prima è la più comune mentre le altre sono rare.

Numerosi sono i processi patologici che possono verificarsi a carico del diverticolo di Meckel con un'incidenza diversa a seconda delle varie casistiche. Secondo alcuni l'occlusione intestinale rappresenta la complicanza più frequente, verificandosi in percentuali variabili dal 35 al 53%; e riconosce svariati meccanismi (invaginazione, briglie, ernia di Littrè, banda mesodiverticolare, cordone fibroso vitello-ombelicale, eterotopie con formazione di stenosi ileali, ecc.).

La presenza di tessuto gastrico eterotopico giustifica la frequenza di complicanze emorragiche in percentuali comprese tra il 12 ed il 31% a seconda delle varie casistiche.

Secondo altri A.A. è l'infiammazione la complicanza più comune (dovuta a stasi fecale, alla presenza di corpi estranei od all'azione peptica di tessuto gastrico eterotopico) e si manifesta come diverticolite, malattia peptica con o senza ulcerazione e con possibile perforazione, enterite regionale o più raramente tubercolosi.

Meno frequente e valutata intorno al 3% la presenza di neoplasie primitive maligne (leiomiosarcomi, carcinoidi, carcinomi) e più raramente benigni (adenomi, leiomiomi, fibromi).

La sintomatologia clinica legata alla presenza del d.M. è generalmente aspecifica ed improntata al tipo di complicanza instauratasi, così che spesso è presente dolore addominale, nausea, vomito, la febbre e la difesa della parete addominale, ed a volte l'enterorragia; così che, la diagnosi preoperatoria risulta estremamente problematica e viene di rado posta correttamente.

Le stesse indagini strumentali rivestono un valore molto limitato in quanto aspecifiche, come ad esempio la radiografia diretta dell'addome in caso di occlusione intestinale, che mostra soltanto la distensione delle anse ileali; la stessa radiografia del tenue dopo pasto di bario è raramente positiva a causa del ristretto colletto del diverticolo e/o per la contrazione della muscolatura dello stesso che impedisce al m.d.c. di raccogliersi in esso.

In caso di emorragia risulta utile l'angiografia selettiva dell'arteria mesenterica superiore, ma è necessario che sia in atto e che la perdita ematica sia superiore a 0,5 ml/m' cioè una goccia ogni 3-5 secondi; inoltre, essendo un esame invasivo e non scevro da complicanze non viene comunemente eseguito.

Di recente nella diagnostica è stata introdotta la scintigrafia addominale con Tecnezio 99-m pertecnetato basata sulla capacità da parte delle cellule acido-secernenti ovunque situate, di fissare il tracciante

radioattivo e quindi rivelatrice di ectopie gastriche nel diverticolo (presenti intorno al 38% dei casi) e causa di emorragie e/o di fenomeni infiammatori.

L'aspecificità sintomatologica rende ardua una diagnosi differenziale potendo coesistere, maggiormente nei bambini e negli adolescenti, patologie associate quali l'appendicite acuta e la contemporanea presenza di complicanze a carico di un diverticolo di Meckel fino ad allora silente; infatti, la presenza di complicazioni legate alla presenza del d.M. diminuisce con il progredire dell'età, per cui è consigliabile effettuare sistematicamente una esplorazione del tratto terminale dell'ileo onde ricercarlo anche di fronte al riscontro di una qualsiasi altra situazione chirurgica apparentemente chiara, specie nei bambini e negli adolescenti.

La diagnosi pertanto è spesso intraoperatoria dato che l'insorgenza di una complicanza infiammatoria od ostruttiva sovente rende drammatico il quadro clinico e non permette alcuno indugio strumentale.

Il trattamento chirurgico di un d.M. sede di complicanze consiste nella sua escissione allargata a cuneo alla base ileale, oppure nella resezione ileale in caso di sofferenza dell'ansa ileale, per l'elevato rischio di deiscenza se la sutura viene effettuata su parete intestinale meiopragica; dai vari Autori viene invece condannato l'affondamento o la semplice legatura alla base dello stesso.

Minor accordo esiste tra i vari Autori sulla tattica chirurgica da seguire in occasione del reperto occasionale di un d.M. non complicato nel corso di un intervento eseguito per altre noxe patogene.

Infatti, se per alcuni dati la rarità delle complicanze (che inoltre, decrescono con l'aumentare dell'età) questo va lasciato in sede, per altri occorre valutare oltre l'età del paziente, la morfologia del d.M. ed il rilievo palpatorio di anormalità per cui la diverticolectomia (che rappresenta un intervento tecnicamente semplice) va eseguita purchè non aggravi il rischio operatorio; portando a difesa di tale tesi la possibile insorgenza futura di complicazioni, la difficoltà di poter accertare solo palpatoriamente la presenza di ectopie mucose ed infine la possibile comparsa nel suo contesto di neoplasie, proponendo la semplice escissione alla base del d.M., meglio secondo alcuni se allargata a cuneo.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nel concludere, vorremmo dire che appare chiara a nostro avviso la difficoltà di evidenziare questa patologia con gli attuali strumenti

diagnostici, data la necessità spesso di intervenire urgentemente; le comuni indagini radiologiche, raramente sono in grado di evidenziare il d.M., per cui questo costituisce spesso un inaspettato reperto intraoperatorio. L'arteriografia selettiva della mesenterica superiore, esame relativamente invasivo, resta a nostro avviso poco attuabile in urgenza così come gli altri esami quali la scintigrafia con Tecnezio pertecnetato od il clisma del tenue, che hanno una ridotta positività e molte limitazioni.

Resta quindi sempre valido quanto da Charles Mayo scritto nel 1933 e cioè che «il diverticolo Meckel è frequentemente sospettato, sovente ricercato, raramente trovato».

Pensiamo, che se un approccio strumentale è possibile, questo vada effettuato, purchè non causi inutili indugi ed un ritardo dell'intervento risolutivo a danno del paziente stesso.

Problema insoluto resta l'atteggiamento del chirurgo nei confronti di questa anomalia nei casi non complicati; infatti, questo varia a seconda dell'esperienza dello stesso, e noi, rifuggendo da inutili dogmatismi riteniamo che in presenza di tale anomalia il criterio chirurgico debba essere eclettico, per cui pur concordando con chi preferisce lasciarlo in sede, ritenendo prudente astenersi dalla diverticolectmia (considerando il rischio delle complicanze da asportazione del d.M. maggiore del possibile futuro rischio derivante dal lasciarlo in sede; ed inoltre, ancor più giusta riteniamo tale tattica di fronte ad altri gravi quadri patologici ed a condizioni generali compromesse; tanto che il nostro comportamento in cinque pazienti è stato dettato dalle predette considerazioni), concordiamo però con quanti ne consigliano la asportazione se presenti alterazioni, bande fibrose, eterotopie palpabili, base di impianto molto piccola, criteri adottati più largamente in presenza di pazienti al di sotto dei 30 anni per il maggior pericolo di complicanze.

Concordiamo infine con quanti preferiscono nei casi non complicati la rimozione tramite la semplice diverticolectomia allargata a cuneo alla base ileale mentre riserviamo la resezione ileale ai casi complicati per il pericolo di deiscenza di suture eseguite su parete intestinale meiopragica.

BIBLIOGRAFIA

1. Aubrey A.: *Meckel's diverticulum: a review of sixty-six emergency Meckel's diverticulectomies.* Arch. Surg. 100:144 1970.

2. Balestri M., Setti P., Bragherio G., Andreoni B.: «*Le complicanze da patologia del diverticolo di Meckel*». Urgentis Chir. Commentaria 3:381 1980.
3. Benedetto V.: «*Il diverticolo di Meckel nella pratica chirurgica*». Min. Chir. 70:3293 1979.
4. Benvenuti F., Caselli C., Caterini V., Filippini F., Serchi M., Smorti G.: *Un caso di emangioma cavernoso dell'ovaio associato a diverticolo di Meckel*. Osp. It. Chir. 33:259 1980.
5. Caione P., Rivosecchi M.: *Tumori del diverticolo di Meckel*. Min. Chir. 33:487 1978.
6. Cortesi N., Malagodi M., Menozzi C., Gibertini G. Jr., Vaccari G., Agostino E., Rossi A.: *Le occlusioni intestinali e le diverticoliti acute di Meckel*. Giorn. Chir. 3:57 1982.
7. Craig O., Murfitt J.: «*Radiological demonstration of Meckel's diverticulum*». Br. J. Surg. 67:881 1980.
8. D'Addessi A., Bonatti P.L., Massari M., Giustacchini M., De Giovanni L., Caracciolo F.: «*Diverticolo di Meckel*». Chir. Gastroent. 16:189, 1982.
9. D'Ambrosio G.: *Diverticolo di Meckel sanguinante. A proposito di un caso diagnosticato mediante scintigrafia*. Min. Chir. 35:491 1980.
10. De Bartolo H.M., Van Heerden J.A.: «*Meckel's diverticulum*». Ann. Surg. 183:30 1976.
11. D'Errico F., Lualdi M., Tosi F.: *Occlusione intestinale da diverticolo di Meckel: 5 casi*. Ann. Ital. Chir. 52:583 1980.
12. Di Bella F., Pescio G., Giordano M.: *Addome acuto da diverticolo di Meckel*. Rassegna casistica. Osp. It. Chir. 36:27 1983.
13. Donadio F., Vajo M., La Ganga V., Ambu W., Valdorale A.M.: *Un particolare aspetto del diverticolo di Meckel con contemporanea presenza di flemmone appendicolare e cisti mesenteriale*. Min. Chir. 35:1799 1980.
14. Faris J.C.: *Angiographic demonstration of Meckel's diverticulum, case report and review of literature*. Radiology 108:285 1973.
15. Franzini M., Sinibaldi G., Sgarbi G., Boarini E.: *Diverticolo di Meckel: diverticolectomia di principio?* Min. Chir 38:501 1983.
16. Fresnel P.L., Foucher G., Sibilly A.: *A propos d'une statistique de 105 diverticules de Meckel*. Ann. Chir. 27:943 1973.
17. Gallone L.: *Patologia Chirurgica*. Vol. II pag. 1262 Ed. Ambrosiana Milano 1974.
18. Hildanus F. citato da De Bartolo.

19. Jewett T.C., Duszynski D.O., Allen I.E.: «*The visualitation of Meckel diverticulum with 99mTc-pertechnetate*». Surgery 68:567, 1970.
20. Lavater J.: *De intestinorum compressione*. Diss. Basileae, 1672, citato da D'Errico.
21. Le Neel J. C., Heloury Y., Leborgne J., Horeau J.M., Malvy P.: *Le diverticule de Meckel. Fait-il le rechercher? Faut-il l'enlever? A propos de 116 observations*. J. Chir. 120:233, 1983.
22. Littrè A.: *Observation sur une nouvelle espéce de hernie*. Hist. Accad. Roy de Sc. Paris 170.300, 1700, citato da D'Errico.
23. Lombardo C., Sala A., Lollo G.P.: *Sulle complicanze del diverticolo di Meckel*. Min. Chir. 38:133, 1983.
24. Mayo CW: *Meckel's diverticulum*. Proc Mayo Clin. 8:230, 1933, citato da Soltero
25. Meckel J.F.: *Ueber die Divertiken am Darmkanl*. Arch. Phisiol. 9:421, 1809, citato da De Bartolo
26. Meguid M.M., Wilkinson R.H., Canty T. and others: *The futility of barium sulfate in the diagnosis of bleeding Meckel's diverticulum*. Arch. Surg. 108:361, 1974.
27. Meguid M., Canty T., Eraklis A. J.: *Complications of Meckel's diverticulum in infants*. Surg. Gynecol. Obstet. 139:541, 1974.
28. Michas C. A., Cohen S. F., Wolfman E. F.: «*Meckel's diverticulum*». Am. J. Surg. 129:682, 1975.
29. Moore T., Johnston A.O.B.: «*Complications of Meckel's diverticulum*». Br. J. Surg. 63:453, 1976.
30. Morgagni J.B.: *Sitze und den Ursachen der Krankheiten*. Altanburg, 3:318, 1773, citato da D'Errico.
31. Pasqualitti P., Messina M., Del Vecchio M.T., Olivi P., Entani A.: *Un raro caso di patologia addominale acuta associata: l'appendicite flemmonosa e diverticololite di Meckel perforata*. Osp. It. Chir. 35:493, 1982.
32. Rutherford R.B, Akers D.R.: *Meckel's diverticulum: a review of 148 pediatric patients with special reference to the pattern of bleeding and to mesodiverticular vascular bands*. Surgery 58:618, 1966.
33. Soltero M. J., Bill A. H.: *The natural history of Meckel's diverticulum and its relations to incidental removal*. Am. J. Surg. 132:168, 1976.
34. Trancanelli V., Sciutti S., Natalini G., Berardi F.: «*Diagnosi angiografica di diverticolo di Meckel sanguinante*». Min. Chir. 31:1003, 1976.

35. Weinstein E.C., Cain J.C., and ReMINE W.H.: *Meckel's diverticulum; a 55-years of clinical and surgical experience.* J.A.M.A. 182:251, 1962.
36. Williams R.S.: «*Management of Meckel's diverticulum*». Br. J. Surg. 68:477, 1981.
37. Yamaguhi M., Takeuchi S., Awazu S.: «*Meckel's diverticulum. Investigation of 600 patients in japanese literature*». Am. J. Surg. 136:247, 1978.
38. Zanetti P.P., Calabrò B., Obialero M., Peradotto F., D'Andria A., Personnettaz E., Gagna G., Innocenzi A.: *Su una rara complicanza del diverticolo di Meckel.* Min. Chir. 38:271, 1983.

M. ZUPA, R. ROMANO, G. STRAZIUSO, A. GILIO,
F. BISACCIA, N. D'AQUINO, A. SIGILLITO, M. CANOSA,
M. RUSSO, P. DI LEO, G. GUTTIERI.
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Servizio Chirurgia di Urgenza e Pronto Soccorso Chirurgico, Primario Dr. G STRAZIUSO

LA TORSIONE ACUTA DEL GRANDE OMENTO

INTRODUZIONE

Per volvolo del grande omento si deve intendere una rotazione di 360 gradi o più di tutto l'epiploon lungo il suo asse maggiore con conseguente grave danno vascolare determinato dall'arresto del flusso sanguigno e conseguente necrosi omentale.

Riportiamo la nostra esperienza su quattro casi di torsione del grande omento osservati nel periodo 1971-1985 presso il Servizio di Chirurgia di Urgenza dell'Ospedale S. Carlo di Potenza su un totale di 16.200 ricoveri ed 8720 interventi chirurgici eseguiti nello stesso periodo.

Tale rara affezione descritta da Eitel nel 1899, di difficile riconoscimento nel quadro delle urgenze addominali, sembra colpire prevalentemente i maschi in genere obesi, maggiormente tra i 30 ed i 50 anni.

Si è soliti distinguere:

1) Torsioni primitive od idiopatiche (10-20% dei casi)

2) Torsioni secondarie ad ernie inguinali e loro plastiche, neoplasie omentali, pregresse laparatomie con successivi fenomeni aderenziali dell'epiploon con gli altri visceri ecc. (80-90% dei casi).

Il quadro operatorio è rappresentato da una massa omentale in preda ad infarcimento od a necrosi emorragica causata da una rotazione di 360 gradi od oltre di tutto o parte del viscere lungo il suo asse longitudinale con conseguente arresto del flusso ematico.

L'evoluzione nei casi non trattati è spesso l'autoamputazione con la aderenza ad altri visceri addominali e non si può escludere una spontanea detorsione con restitutio ad intergrum nei pazienti con episodi dolorosi addominali trattati con terapia conservativa od a volte erroneamente interpretati come episodi di diverticolite o di colite spastica.

Per quel che riguarda l'eziopatogenesi nei casi di torsione primitiva, questa ancor oggi reata non del tutto chiara; in gioco, sono fattori anatomici predisponenti rappresentati dalla lunghezza dello stesso, dalla sua bifidità, da alcune proiezioni linguiformi presenti sul suo bordo libero; da una irregolare distribuzione del grasso, dall'età del soggetto, dalla presenza di una sclerolipomatosi determinata da pregressi processi infiammatori (basti pensare al suo particolare tropismo per ogni processo patologico addominale che lo vede accorrere, tanto da farlo paragonare ad un poliziotto del cavo addominale); ad i primi occorre aggiungere i fattori scatenanti esterni ed interni allo stesso omento, che determinano la vera e propria torsione: tra questi si annoverano l'iperperistalsi intestinale, variazioni posturali, la tosse, sforzi muscolari o violenti esercizi ginnici, traumi addominali; e secondo Payr, una grossa importanza avrebbe una variazione emodinamica nei vasi epiploici, con ripienezza dapprima attiva degli stessi, cui seguirebbe, per la maggior lunghezza delle vene rispetto alle arterie, una torsione delle stesse attorno alle arterie (costituendo queste un asse rigido di torsione), con conseguente torsione di tutto o parte del grande epiploon.

Resta pertanto ancor oggi giustificata una distinzione tra forme primitive e secondarie.

Il quadro clinico, basato sull'acuzie sintomatologica lascia pensare spesso ad una appendicite acuta per il dolore e la tensione addominale presente in fossa iliaca destra; a volte, viene posta diagnosi di ulcera peptica perforata, di colecistite acuta e spesso la diagnosi generica di addome acuto mentre solo raramente è posta una corretta diagnosi preoperatoria.

L'obiettività clinica è rappresentata dalla presenza a volte di contrattura parietale nei quadranti destri e Blumberg positivo e più raramente dalla presenza di una massa palpabile, mentre le indagini di laboratorio indicano una modica leucocitosi e nei casi a decorso più lento solo successivi esami quali una ecotomografia ed una eventuale TC (per la presenza di una massa palpabile, sebbene raramente) potranno servire a chiarire la diagnosi.

All'intervento, è solo la discrepanza, tra quadro anatomopatologico appendicolare e quadro clinico, che spinge ad una successiva esplorazione dell'addome con chiarimento diagnostico.

CASISTICA PERSONALE

Caso I - T. Giovanni di anni 29, cartella clinica n. 24134/1977.

Nulla di significativo da rilevare all'anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota. Il paziente riferisce che da circa tre giorni è comparso un violento dolore addominale localizzato elettivamente in fossa iliaca destra ed accompagnato da nausea e chiusura dell'alvo alle feci.

All'esame obiettivo generale il paziente si presenta in discrete condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione, cute e mucose visibili di colorito roseo pallido, lingua secca, patinosa. Tonico e trofiche le masse muscolari. P.A. = 130/80 - Polso 90/m' ritmico.

L'addome si presenta di forma globosa, lievemente aumentato di volume, ipomobile con gli atti del respiro, c.o. normointroflessa. Trattabile, elettivamente dolente alla palpazione in fossa iliaca bilateralmente ed ivi si risveglia contrattura di difesa. Il segno di Blumberg è positivo. Organi ipocondriaci nei limiti della norma.

Gli esami bioumorali risultano nella norma, salvo una modica leucocitosi neutrofila ed un discreto aumento delle transaminasi (Got: 115, Gpt: 50).

Posta diagnosi di appendicite acuta si decide di intervenire chirurgicamente: incisione pararettale destra, all'apertura del cavo si riscontra notevole quantità di liquido ematico. Il grande omento è torto sul proprio asse in preda ad infarcimento emorragico ed alla sua estremità libera contiene una cisti da echinococco. Altra voluminosa cisti si rinviene sulla faccia inferiore del fegato ed una terza di dimensioni inferiori sul pavimento pelvico. Si procede all'asportazione dell'omento necrotico ed alle cisti. (Fig. I-II-III).

FIG. 1 - TORSIONE UNIPOLARE DEL GRANDE OMENTO CON ALLA SUA ESTREMITÀ LIBERA UNA CISTI DA ECHINOCOCCO. (CASO N. 1)

FIG. 2 - STESSO CASO DELLA FIGURA PRECEDENTE. PARTICOLARE DEL PEZZO OPERATORIO

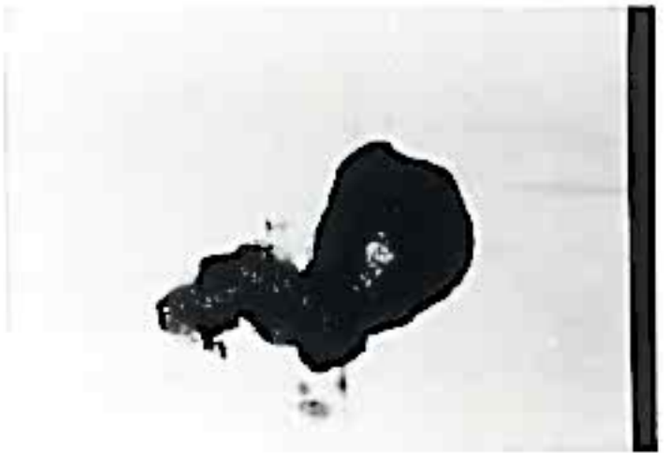


FIG. 3 - STESSO CASO DELLA FIGURA PRECEDENTE. LA CISTI DA ECHINOCOCCO APPARE APERTA E SVUOTATA DEL CONTENUTO.

Decorso p.o. regolare. Dimesso chirurgicamente guarito in 8ª giornata p.o.

Caso II - S. Giuseppe di anni 40, cartella clinica n. 13408/1980. Nulla di significativo da rilevare all'anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota. Il paziente riferisce che da alcuni giorni sono comparsi violenti dolori addominali diffusi, con maggior acuzie in fossa iliaca destra ed accompagnati da nausea ed irregolarità dell'alvo. All'esame obiettivo generale il paziente si presenta in discrete condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione, cute e mucose visibili di colorito roseo pallido, lingua impaniata. Tonico trofiche le masse muscolari. P.A.= 130/70 - Polso 86/m' ritmico.

L'addome si presenta di forma e volume normale, mobile con gli atti del respiro, c.o. normointroflessa. Trattabile, elettivamente dolente alla palpazione in fossa iliaca destra ove si risveglia vivo dolore e contrattura di difesa. Il segno di Blumberg è positivo. Fegato debordante circa tre dita dall'arcata costale, dolente, di consistenza parenchimatosa. Milza nei limiti della norma.

Gli esami bioumorali risultano nella norma, salvo una modica leucocitosi neutrofila.

Viene posta diagnosi di appendicite acuta e si decide pertanto di intervenire chirurgicamente: incisione pararettale destra, all'apertura del cavo si rinviene appendice in preda a flogosi catarrale ed epiploon necrotico da torsione sul proprio asse. Si precede alla resezione dello epiploon e ad appendicectomia.

Esame istologico: tessuto omentale con spandimenti emorragici ed infiltrati infiammatorii.

Decorso p.o. regolare. Dimesso chirurgicamente guarito in 10ª giornata p.o..

Caso III - S. Donato di anni 33, cartella clinica n. 18174/1981. Negativa l'anamnesi familiare e la personale fisiologica.

Presenza dalla nascita di ernia inguinale e di ritenzione testicolare a sinistra. Il paziente riferisce la presenza da circa due giorni di saltuari dolori addominali diffusi, e da alcune ore violento dolore addominale localizzato elettivamente in corrispondenza della tumefazione erniaria che è improvvisamente aumentata di volume e non riducibile in addome.

All'esame obiettivo generale il paziente si presenta in discrete condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione, cute e mucose visibili di colorito roseo pallido, lingua secca, patinosa. Tonico trofiche le masse muscolari. P.A. = 130/80 - Polso 100/m' ritmico.

L'addome si presenta di forma e volume normale, ipomobile con gli atti del respiro, c.o. normointroflessa, trattabile, elettivamente dolente alla palpazione nelle fosse iliache bilateralmente; in regione inguinale sinistra è presente una tumefazione a margini indistinti delle dimensioni di una pera che si porta verso lo scroto, dolente spontaneamente, di consistenza molle-elastica, irriducibile in addome: il testicolo omolaterale si apprezza nel contesto della tumefazione descritta a livello della porta erniaria. Organi ipocondriaci nei limiti.

Gli esami bioumorali risultano nella norma, salvo una discreta leucocitosi neutrofila ed una modesta emoconcentrazione.

Viene posta diagnosi di ernia inguinale strozzata e si decide pertanto di intervenire chirurgicamente: incisione inguinale obliqua sinistra.

All'apertura del sacco erniarico fuoriesce discreta quantità di liquido siero-emorragico e si reperta epiploon necrotico che non si riesce ad estrinsecare. Si procede a laparatomia ombelico-pubica e si reperta tutto il grande omento ritorto su se stesso a mò di cordone, necrotico, per una lunghezza di circa 30 cm. Resezione dell'epiplon. Il testicolo atrofico, delle dimensioni di una ciliegia, di aspetto cistico è indovato al di sotto dell'orifizio inguinale interno. Orchiectomia. (Fig. IV).

Esame istologico: tessuto omentale con spandimenti emorragici ed infiltrati infiammatorii; orchiepididimite cronica aspecifica.

FIG. 4 - TORSIONE BIPOLARE DEL GRANDE OMENTO IN TOTO A MO DI CORDONE, PER UNA LUNGHEZZA DI OLTRE 30 CM. CON IN PRIMO PIANO LA PARTE INCARCERATA NEL SACCO ERNIARIO, IN PREDA AD INFARCIMENTO EMORRAGICO. (CASO III).

Caso IV - C. Cataldo di anni 44, cartella clinica n. 12846/1983.

Negativa l'anamnesi familiare e la personale fisiologica.

Presenza da alcuni anni di ernia inguinale a sinistra.

Il paziente riferisce che da circa due giorni è comparso violento dolore addominale localizzato elettivamente in fossa iliaca destra ed accompagnato da nausea, vomito, chiusura dell'alvo alle feci ed ai gas e febbricola continua.

All'esame obiettivo generale il paziente si presenta in discrete condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione, cute e mucose visibili di colorito roseo pallido, subittero sclerale, lingua secca, patinosa. Tonico trofiche le masse muscolari. P.A. = 130/90 - Polso 85/m'.

L'addome si presenta di forma e volume normale, ipomobile con gli atti del respiro, c.o. normointroflessa, scarsamente trattabile, elettivamente dolente alla palpazione in fossa iliaca destra ove si risveglia contrattura di difesa e si ha la sensazione di apprezzare una tumefazione indistinta; modicamente dolente l'ipocondrio destro, aia di ottusità epatica conservata. Organi ipocondriaci mal delimitabili.

Gli esami bioumorali risultano nella norma salvo una discreta leucocitosi neutrofila, una modesta emoconcentrazione ed un lieve aumento della bilirubinemia totale.

All'Ecg si rilevano segni di una verosimile patologia respiratoria.

Viene posta diagnosi di sospetto piastrone appendicolare e si decide di intervenire chirurgicamente: incisione pararettale destra, all'apertura del cavo fuoriesce discreta quantità di liquido siero-ematico, il grande omento in toto si presenta necrotico per torsione multipla (5 giri) intorno al proprio asse. Resezione dell'omento.

Esame istologico: tessuto omentale con spandimenti emorragici ed infiltrati infiammatorii.

Decorso p.o. regolare. Dimesso chirurgicamente guarito in 8ª giornata p.o.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Dalla revisione della letteratura e dalla nostra seppur limitata esperienza personale, ci sembra opportuno osservare che questa rara affezine che sembra colpire soprattutto il sesso maschile, (la totalità dei nostri pazienti) e soprattutto nella terza e quarta decade di vita (nei nostri pazienti, infatti, l'età media è di 36,5 anni), anche a causa della genericità dei sintomi con cui si rende manifesta clinicamente, resta spesso misconosciuta ed occorre sospettarla ogni qualvota ci si trovi di fronte ad un quadro di addome acuto con caratteristiche cliniche sfumate.

Nella grande maggioranza dei casi la sindrome è esordita con dolore e tensione addominale in fossa iliaca destra per cui è stata posta diagnosi iniziale di appendicite acuta e di ernia inguinale strozzata mentre in nessuno dei nostri pazienti è stata formulata una corretta diagnosi preoperatoria; nel caso n. 1 la causa della torsione sembra essere stata la presenza di una cisti da echinococco, così come nel caso n. 3 la torsione sembra essere secondaria alla presenza di una zona erniaria in cui l'epiploon è andato ad impegnarsi; negli altri due casi tale torsione appare primitiva ed a nostro avviso rimane oscura la causa scatenante. La ricerca di tale affezione ci sembra obbligatoria, nel caso in cui all'atto operatorio l'appendice appaia «innocente» mentre l'abbondante versamento siero-ematico libero indirizza verso una corretta diagnosi ed appare opportuno praticare nei casi dubbi un'ampia incisione addominale paramediana che consenta una buona visione del cavo addominale.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams J. T.: *«Primary torsion of the omentum»*. Am. J. Surg. 126:102 1973.
2. Alday E. S., Goldsmith H. S.: *«Surgical technique for omental leng-thening based on arterial anatomy»*. Sug. Gyn. Obst. 135:103 1972.
3. Balestrazzi A.: *«Due casi di torsione del grande omento»*. Chir. Gastroent. 8:318 1974.
4. Baumel H., Goldlewski G., Deixonne B., Girandon M.: *«Les lymphangiomes kystique gastroèpiploiques»*. J. Chir. 115:533 1978.
5. Bouchet A.: *«Precisions anatomiques et techniques relatives a la chirurgie du grand epiploon»*. J. Chir. 83:265 1962.
6. Brodribb A. J. M.: *«Primary idiopathic omental torsion: a report of 2 cases»*. Brit. J. Surg. 61:4 1974.
7. Cartia Q., Galgano E.: *«Torsione acuta idiopatica del grande omento»*. Min. Med. 64:3631 1973.
8. Crespi C., Ambrogi G.: *«La torsione acuta del grande omento. Tre nuove osservazioni»*. Min. Chir. 35:227 1980.
9. Eitel G. C: *«Rare omental torsion»*. (Citato da Guarasci) New York Medical Record. 55:715 1899.
10. Guarasci N., Pirazzoli P. P., Briccoli A., Gaita G., Valentini M.: *«Torsione primitiva del grande omento. Descrizione di un caso e revisione della letteratura»*. Chir. Gastroent. 18:345 1984.
11. Mingrone F.: *«Sindrome addominale acuta da torsione idiopatica del grande omento»*. Osp. It. Chir. 24:147 1971.
12. Patel J., Leger L.: *«Nuov. Traité Tech. Chir»*. Masson Ed., Paris, IX:449 1967.
13. Pavr E.: *«Wertere experimentelle und Klinische beitrage zur frage der stieldrehung intraperitonealer organe und geschwulster»*. Deutsche Z. Chir. 85:392 (Citato da Guarasci) 1906.
14. Sarti S., De Santis S., Fralassi G.: *«Volvolo unipolare intra-addominale dell'omento»*. Osp. It. Chir. 30:179 1977.
15. Testut L., Jacob O.: *«Trattato di anatomia topografica»*. Utet. Torino, II:453 1977.
16. Valle P., Rossi W., Pilotti A.: *«La torsione acuta del grande omento: considerazioni su 5 casi». Chir. Ital. 26:672 1974.*

F. Bisaccia, R. Romano, G. Straziuso, R. Miranda, N. D'Aquino,
A. Di Leo, M. Russo, N. D'Alessandro, A. Sicillito,
N. Armiento, F. De Cristofaro
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale di Potenza
Servizio Chirurgia di Urgenza e
Pronto Soccorso Chirurgico. Primario Dr. G. Straziuso

LE CISTI DEL MESENTERE

INTRODUZIONE

Le cisti mesenteriche, descritte per la prima volta nel 1507 (nel corso di un'autopsia) dall'anatomico fiorentino Benivieni, rappresentano delle «rarità chirurgiche» (Moynihan, 1897) ed a tutt'oggi sono poche centinaia i casi riportati in letteratura.

L'incidenza di tali affezioni risulta variare secondo Hardin e Hardy (1970) da 1:30.000 ad 1:250.000 ricoveri ospedalieri, ma proprio per la loro rarità rappresentano a volte una causa misconosciuta di addome acuto, soprattutto nell'infanzia, allorchè si evidenziano clinicamente in modo drammatico per l'instaurarsi nel loro contesto di una complicanza (occlusione intestinale, emorragia, rottura).

I due sessi sembrano interessati in egual misura da questo quadro morboso ed il loro riscontro sembra essere più frequente negli adulti, mentre solo nel 25% dei casi interessano pazienti al di sotto dei dieci anni.

La loro più comune localizzazione è nell'ultimo tratto dell'intestino tenue tra le pagine del mesentere dell'ileo mentre è più rara la localizzazione nell'intestino crasso (mesentere del colon sigmoideo).

Tra le complicanze è frequente l'insorgenza di un quadro di occlusione intestinale che si instaura per la torsione o l'angolatura di una ansa provocata dal peso e/o dalla compressione di una voluminosa cisti mesenterica.

Sulla eziopatogenesi non tutti gli AA. sono concordi e varie sono le classificazioni proposte per inquadrare questo poco conosciuto capitolo della patologia addominale.

Riportiamo la nostra esperienza su tre casi di cisti del mesentere osservati nel periodo 1971-1985 presso il Servizio di Chirurgia di Urgenza dell'Ospedale S. Carlo di Potenza su un totale di 16.200 ricoveri ed 8720 interventi chirurgici eseguiti nello stesso periodo.

Caso 1 - B. Rocco di anni 44, cartella clinica n. 18499/1981

Negativa l'anamnesi familiare e la personale fisiologica.

Da alcuni anni ha notato la comparsa di una tumefazione addominale che è aumentata lentamente di volume.

Da circa tre giorni è comparso violento dolore addominale con elettiva localizzazione al mesogastrio ed irradiazione all'ipocondrio destro, con nausea, irregolarità dell'alvo e febbricola.

All'esame obiettivo generale il paziente si presenta in discrete condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione, cute e mucose visibili di colorito roseo pallido, tonico trofiche le masse muscolari. P.A. = 120/80 - Polso 90/m' ritmico.

L'addome si presenta asimmetrico per la presenza di una voluminosa tumefazione occupante il mesogatrio, delle dimensioni di un melone, di consistenza teso-elastica, a superficie liscia ed a margini netti, dolente, poco mobile; alla palpazione dei quadranti di destra si risveglia contrattura di difesa. Organi ipocondriaci mal delimitabili.

Gli esami bioumorali risultano nella norma, salvo una discreta leucocitosi neutrofila. L'esame diretto dell'addome ha evidenziato uno spostamento del colon trasverso verso l'alto e del colon destro verso l'esterno, da probabile formazione cistica addominale, mentre l'urografia ha escluso alterazioni patologiche a carico dell'apparato urinario.

Viene posta diagnosi di neoformazione cistica e si decide pertanto di intervenire chirugicamente: incisione pararettale destra, all'apertura del cavo si rileva una neoformazione a contenuto liquido, della grandezza di una testa di feto, ubicata in corrispondenza della doccia parieto-colica destra e che si estende in alto verso la faccia anteriore

della testa del pancreas; l'uretere appare spostato medialmente ed i vasi mesenterici sono laminati sulla stessa medialmente; apertala fuoriesce liquido siero-ematico e si rileva che le pareti interne sono tappezzate da formazioni villose. Isolamento della formazione ed asportazione in blocco. Esame istologico: fibroleiomioma a cellule mature senza caratteri di malignità. Fig. 1-2-3

FIG. 1 - NEOFORMAZIONE CISTICA DELLA GRANDEZZA DI UNA TESTA DI FETO, UBICATA IN CORRISPONDENZA DELLA DOCCIA PARIETO-COLICA DESTRA. (CASO 1)

FIG. 2 - STESSO CASO DELLA FIGURA PRECEDENTE. PUNTURA - SVUOTAMENTO DELLA CISTI CHE DA ESITO ALLA FUORIUSCITA DI LIQUIDO SIERO-EMATICO.

FIG. 3 - STESSO CASO DELLA FIGURA PRECEDENTE. PEZZO OPERATORIO CHE MOSTRA LA CISTI APERTA, LE CUI PARETI INTERNE SONO TAPPEZZATE DA FORMAZIONI VILLOSE.

Decorso p.o. regolare. Dimesso chirurgicamente guarito in 12ª giornata p.o.

Caso II - T. Vincenzo di anni 29, cartella clinica n. 17842/1983.

Nulla di significativo da rilevare all'anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota. Il paziente riferisce che da alcune ore è comparso improvviso e violento dolore addominale localizzato elettivamente in fossa iliaca destra ed accompagnato da nausea e vomito.

All'esame obiettivo generale il paziente si presenta in discrete condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione, cute e mucose visibili di colorito roseo pallido, lingua secca, patinosa. Tonico, trofiche le masse muscolari. P.A. = 140/60 - Polso = 80/m' ritmico.

L'addome si presenta di forma e volume normale, mobile con gli atti del respiro, c.o. normointraflessa. Trattabile, elettivamente dolente alla palpazione in fossa iliaca destra ove si risveglia contrattura di difesa. Il segno di Blumberg è positivo.

Gli esami bioumorali risultano nella norma salvo una discreta leucocitosi neutrofila.

Viene posta diagnosi di appendicite acuta e si decide di intervenire chirurgicamente; incisione di McBurney, appendice in preda a flogosi catarrale, appendicectomia. Le pagine mesenteriche a livello della ultima ansa presentano una tumefazione rotondeggiante di consistenza molle delle dimensioni di un piccolo mandarino che si rompe durante le manovre di isolamento con fuoriuscita di liquido color cioccolato.

Asportazione della cisti.

Esame istologico: processo infiammatorio cronico aspecifico.

Decorso p.o. regolare. Dimesso chirurgicamente guarito in 12ª giornata p.o..

Caso III - V. Mario di mesi 18, cartella clinica n. 9965/1984.

Negativa l'anamnesi familiare e la personale fisiologica.

Crosta lattea nell'anamnesi patologica remota.

I genitori, riferiscono di aver notato da alcuni giorni, la comparsa di una tumefazione in fossa iliaca destra, che si accompagna a saltuari dolori addominali diffusi.

All'esame obiettivo generale il piccolo paziente si presenta in discrete condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione e presenta numerose piccole lesioni da grattamento in regione frontale e sul tronco.

Lingua ben umidificata, tonico trofiche le masse muscolari. Polso 90/m'.

L'addome si presenta asimmetrico per la presenza di una voluminosa tumefazione in fossa iliaca destra delle dimensioni di un limone, coperta da cute normale, indolente, di consistenza teso-elastica, a superfice liscia ed a margini netti. Trattabili gli altri quadranti. Fegato palpabile, indolente, di consistenza e superficie normale.

Gli esami bioumorali risultano nella norma, salvo una modica leucocitosi linfocitica ed una marcata anisocitosi.

L'esame ecografico permette di evidenziare che la formazione ovalare nella fossa iliaca destra è a contenuto liquido, nettamente delimitata con rinforzo della parete posteriore, ed il radiologo conclude ponendo il sospetto di cisti del mese (Fig 4 e 5).

FIG. 4-5 - ESAME ECOGRAFICO (CASO N.3) PERMETTE DI EVIDENZIARE CHE LA FORMAZIONE OVALARE NELLA FOSSA ILIACA DESTRA È A CONTENUTO LIQUIDO, NETTAMENTE DELIMITATA CON RINFORZO DELLA PARETE POSTERIORE E NE FISSA LE ESATTE DIMENSIONI.

Viene posta diagnosi di cisti del mesentere e si decide pertanto di intervenire chirurgicamente: incisione pararettale destra, all'apertura del cavo si rinviene una cisti della grandezza di un'arancia, indovata fra le pagine del meso dell'ultima ansa ileale e del cieco; su di essa è stratificata l'ultima ansa ileale e l'appendice.

Enucleazione della cisti. (Fig. 6)

FIG. 6 - CISTI MESENTERICA DELLA GRANDEZZA DI UN'ARANCIA INDOVATA FRA LE PAGINE DEL MESO DELL'ULTIMA ANSA ILEALE E DEL CIECO; SU DI ESSA È STRATIFICATA L'ULTIMA ANSA ILEALE E L'APPENDICE. (CASO N.3).

Esame istologico: formazione cistica rivestita da epitelio cilindrico monostratificato con cellule caliciformi. Cisti enterogena od enterocistoma.

Decorso p.o. regolare. Dimesso chirurgicamente guarito in 8ª giornata p.o.

DISCUSSIONE

Per definizione, rientrano in questo capitolo tutte le formazioni cistiche che si sviluppano tra i due foglietti del mesentere e, tenendo conto dell'origine e della natura istologica delle stesse si tende a suddividerle in più gruppi.

Bearhs nel 1950 le ha suddivise in quattro gruppi:

1) Embrionali e disontogenetiche;

2) Traumatiche ed acquisite;
3) Neoplastiche;
4) Infettive o degenerative.

Classificazioni ancora più recenti (Mc Keown, 1966) tendono ad escludere dalla denominazione di cisti mesenterica quelle di natura parassitaria, le dermoidi, le duplicazioni dell'intestino (cisti enteriche) e quelle derivate da organi retroperitoneali e tendono quindi ad identificare una categoria che possiamo chiamare vere cisti mesenteriche, avanti in comune le caratteristiche: di essere localizzate nel mesentere, istologicamente benigne, rivestite da endotelio, a contenuto sieroso o chiloso (Rizzo, 1980).

Una classificazione che soddisfa nello stesso tempo istologia e patogenesi è quella di Ford (1960), riportata da Caropreso (1974):

1) Cisti embrionali
A) Derivanti da resti embrionali o da tessuto aberrante:
- Sierose; - Chilose; - Ematiche; - Dermoidi;
B) Derivanti da sequestrazioni intestinali:
- Inclusioni del diverticolo di Meckel;
C) Di origine urogenitale.

2) Pseudocisti
A) Di origine infettiva:
- Idatidee; - Degenerazione cistica di noduli tubercolari;
B) Malattia maligna cistica.

3) Cisti embrionarie e dello sviluppo
A) Enteriche;
B) Urogenitali;
C) Linfoidi;
D) Dermoidi;
E) Difetti embrionari con precoce formazione di vasi linfatici, linfonodi.

4) Cisti traumatiche od acquisite (parete cistica formata da tessuto fibroso senza membrana limitante)
A) Quelle causate da trauma:
- Emorragia originante cisti ematiche; - Rottura di linfatici;
- Stravaso chilifero nel tessuto circostante.

5) Cisti neoplastiche
A) Cisti benigne;
- Iperplasia dei vasi linfatici sfociante in linfangioma;
B) Cisti maligne:
- Linfangioendotelioma.

6) *Cisti infettive e degenerative*
A) Micotiche;
B) Parassitarie;
C) Tubercolari;
D) Degenerazione cistica di linfonodi ed altri tessuti.

Raramente viene posta diagnosi preoperatoria di cisti mesenterica, infatti, in assenza di complicanze tale affezione decorre asintomatica e può rappresentare un reperto occasionale nel corso di un intervento laparotomico eseguito per altra noxa patologica.

Il reperto obiettivo più frequente è costituito dalla presenza di una massa endoaddominale, mobile, non dolente, a superfice liscia; a volte è presente dolore per trazione della cisti sul mesentere, per aumento di volume della stessa od infine a tipo colica legato ad una compressione della cisti con una sintomatologia subostruttiva.

L'instaurarsi di una delle complicanze (ostruzione intestinale, emorragia, rottura, ecc.) determina la comparsa di un'acuzie sintomatologica legata alla stessa, e la diagnosi diviene pertanto spesso intraoperatoria dato che, l'insorgenza di una delle complicanze rende sovente drammatico il quadro clinico e non permette alcun indugio strumentale.

Varie sono le indagini radiologiche effettuabili, purchè queste non causino inutili indugi ed un ritardo dell'intervento risolutivo a danno del paziente.

Poco utile ed aspecifica si è dimostrata la radiografia in bianco dell'addome che può seppure raramente rivelare la presenza di una massa rotondeggiante (anche per la presenza a volte nel suo contesto di calcificazioni) che sposta le circostanti ombre gassose date dalle anse intestinali; l'esame per os del tubo digerente ed il clisma opaco possono mostrare l'impronta dovuta alla compressione della cisti sulle pareti dell'intestino.

Più utili si sono rivelate l'angiografia selettiva che evidenzia la vascolarizzazione periferica della cisti e soprattutto permette di escludere o meno l'eventualità di trovarsi di fronte ad una cisti enterica; e, l'ecotomografia che permette di evidenziare la cavità rotondeggiante a contenuto liquido e mostra i rapporti che la stessa contrae con gli organi vicini.

Un ulteriore affinamento diagnostico può essere ottenuto con la risonanza magnetica nucleare (NMR) specie per la sua migliore capacità nel delimitare i tessuti molli, senza bisogno di m.d.c.

La diagnosi differenziale preoperatoria, spesso ardua, va posta con la cisti ovarica, con i fibromi uterini peduncolati, con la pseudocisti pancreatica, con il lipoma del mesentere e con le cisti omentali.

La rimozione chirurgica si rende necessaria allorchè la stessa sostiene il quadro clinico, ma anche nel caso costituisca un reperto occasionale nel corso di un intervento chirurgico eseguito per altra noxa patologica, allo scopo di prevenire la possibile comparsa di future complicanze in seno alla stessa.

Occorre, inoltre, differenziare le cisti mesenteriche da quelle enteriche o duplicazioni dell'intestino in quanto, queste ultime, avendo una medesima irrorazione non permettono un'asportazione chirurgica senza il rischio di ledere il circolo sanguigno e causare un infarto dell'intestino (Kurzweg, 1974).

È da bandire, infine, la semplice aspirazione in quanto la recidiva è la regola ed aumenta il rischio di future complicazioni; così pure, la marsupializzazione che facilita la formazione di fistole e la deiscenza delle ferite, frequentemente: mentre, trattandosi di formazioni benigne l'enucleazione è il trattamento di scelta nei casi in cui esiste un preciso piano di clivaggio e non vi sono aderenze infiammatorie con i foglietti del mesentere; nei rimanenti casi, in cui è tecnicamente impossibile la semplice enucleazione e nelle cisti enteriche si effettua l'asportazione delle stesse con resezioni del tratto intestinale intimamente aderente alla formazione.

L'alto tasso di mortalità osservato in passato, ultimamente si è ridotto al 5-10% nei casi in cui il trattamento chirurgico consiste nella semplice enucleazione della cisti, mentre sale al 10-20% quando si rende necessaria una resezione intestinale (Kurzweg, 1974).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nel ribadire l'estrema rarità di tali forme morbose occorre rilevare che il più delle volte la diagnosi di cisti mesenterica è intraoperatoria e spesso dovuta alla comparsa di una complicanza, nel suo contesto, che ha condotto all'intervento chirurgico, indifferibile.

La loro diagnosi preoperatoria è molto difficile e rari sono i casi in cui il sospetto clinico ha permesso uno studio clinico-radiologico accurato, tanto da far porre l'esatta diagnosi preoperatoriamente.

Concordiamo quindi, con quanto giustamente affermava Loeb nel 1941: «la diagnosi dipende dai sintomi e questi spesso sono indelimibili, il quadro radiologico tanto poco illuminante, che a volte la diagnosi

precoce è impossibile» ed inoltre concludeva dichiarando che in effetti le varie complicanze sono quelle che affrettano l'intervento. Pensiamo infine, che se un approccio strumentale è possibile, questo vada effettuato, purchè non causi inutili indugi a danno del paziente stesso, e valida si dimostra l'ecotomografia che permette di evidenziare la cavità ed il contenuto mostrando inoltre i rapporti che la stessa contrae con gli organi vicini.

BIBLIOGRAFIA

1. Baker A.N.: *Developmental mesenteric cysts.* Brit. J. Surg. 48:534, 1961.
2. Baumel H., Godlewsi G., Deixonne B. e Giraudon M.: *Les lymphangiomes kystiques gastro-èpiploïques.* Revue générale à propos de deux observation. J. Chir. 115:533, 1978.
3. Bearhs O.H., Judd E.S., Dockerty M.B.: *Chylous cyst of the abdomen.* Surg. Clin. N. Am. 30:1081,1950, citato da Borrello
4. Benivieni A.: *De abditis nunnullis ac mirantis morborum et sanationem causa.* Florentiae. 1507, citato da Borrello.
5. Borrello F., Saladino M., Scaramuzzino E., Villella A.: *Cause rare di addome acuto nell'infanzia.* Il fibrolinfangima cistico del mesentere. Min. Chir. 35:123, 1980.
6. Caropreso P.R.: *Mesenteric cysts. A review.* Arch. Surg. 108:242, 1974.
7. Crespi C., Ambrogi G., Ferioli S.:*Linfangioma cistico del piccolo e del grande omento. Considerazioni patogenetiche.* Osp. It. Chir. 34:255, 1981.
8. Dall'Antonia F., Farello G.A.: *Linfangectasia intestinale di interesse chirurgico.* Min. Chir. 30:201, 1975.
9. Donadio F., Vajo M., Ganga V., Ambu W., Veldorale A.M.: *Un particolare aspetto del diverticolo di Meckel con contemporanea presenza di flemmone appendicolare e cisti mesenteriale.* Min. Chir. 35:1799, 1980.
10. Donati G.S., Verga G.: *Le occlusioni intestinali nel neonato.* Arch. Atti Soc. Ital. Chir. LXV Congresso Milano, 1963.
11. Esposito G.: *Les Kystes lymphatiques du mésentère. A propos de 2 observation personelles.* J. Chir. 87:205, 1964.
12. Ford J.R.: *Mesenteric cyst: Review of the literature with a report of an unusual case.* Am. J. Surg. 99:878, 1960.
13. Hardin W.J., Hardy J.D.: *Mesenteric cysts.* Am. J. Surg. 119:640, 1970.

14. Kurzweg F.T., Daron P.B, Williamson J.W., Danna S.J., Johnson J.F.: *Mesenteric cyst.* Am. Surg. 40:462, 1974.
15. Lanzara G.: *I linfangiomi cistici del mesentere. (Contributo casistico).* Min. Chir. 16:1068 1961.
16. Mac Keown M.J. et al.: *Mesenteric cyst: a diagnostic conundrum.* Northwest Med. 65:748 1966 citato da Rizzo.
17. Motta R., Rondelli S.: *Le cisti linfatiche del mesentere.* Min. Chir. 16:948 1961.
18. Moynihan B.G.A.: *Mesenteric cyst.* Ann. Surg. 26:1 1897 citato da Borrello.
19. Rizzo G., Ragazzi R.: *Cisti mesenteriche. Presentazione di due casi, di cui uno con occlusione intestinale secondaria.* Arch. Sc. Med. 137:339 1980.
20. Singh S., Babo M.L., Pathak I.C.: *Cystic lymphangioma in children. Report of 32 cases including lesions at rare sites.* Surg. 69:947 1971.
21. Spaggiari A., Fioriti I., Galli G.: *Le cisti sierose della cavità addominale.* Min. Chir. 32: 1977.
22. Trizza C., Montinaro R., Chiriatti G.: *Le cisti linfatiche del mesentere.* Min. Chir. 35:373 1980.
23. Venzoni M., Torricelli M., Pecchiai L.: *Chilangiomi e linfangiomi cistici del mesentere e del grande omento.* Min. Chir. 33:1957 1978.
24. Zanetti L.: *Le cisti del mesentere.* Min. Chir. 7:563 1952

— INDICI —

INDICE GENERALE

51° Convegno
(Matera, 14 dicembre 1986)

5 Relazione morale del Presidente Prof. Camillo D'Auria

9 A. VENEZIA, R. MOREA, F. DI TRINCO, F. LISANTI, L. VEGLIA, D. SCAVETTA
Pressione arteriosa, dati antropometrici ed indici derivati (indice di massa corporea indice di obesità centrale) in studenti di scuola media inferiore

21 F. G. CASINO, A. SACCO, V. GAUDIANO, C. BAGNATO, T. LOPEZ
Il monitoraggio dell'insufficienza renale cronica

27 C. LABRIOLA, M. CALABRESE, E. LASORELLA, A. DI BARTOLOMEO
Emodinamica durante rianimazione cardiorespiratoria convenzionale e moderna

33 F. RICCIUTI, M. A. RIZZO
Considerazioni clinico-statistiche sulla crioterapia dermatologica ambulatoriale

37 P. PERAGINE, V. CONTUZZI, T. SCANDIFFIO, G. CENTONZE, A. CARDINALE, G. CALCULLI, L. TANTALO
Problemi nel trattamento digitalico: caso clinico

45 L. GIORDANO, A. CARDINALE, V. LOIUDICE, A. R. RIZZI
Trombosi arteriosa: un caso clinico

51 M. AUTILIO
Prevalenza di alcuni markers sierici anticorpali del virus B epatitico in alcolisti cronici con cirrosi epatica

59 R. MARSICANO, G. PANETTA, P. BORBACIA
Tecniche chirurgiche ambulatoriali: la sclerosi terapia delle emorroidi

63 R. MARSICANO, G. PANETTA, P. GIANNASIO
La plug technic nel trattamento dell'ernia crurale

65 R. MARSICANO, G. PANETTA, R. TADDEI
Tecniche chirurgiche ambulatoriali: la legatura elastica delle emorroidi

69 V. N. D'ANDREA, R. CURCIO, G. LAMBERTI
La malattia di Kawasaki: caso clinico

73 G. ROMANO
Test di Luescher e Zwislocki: registrazione della prova e valutazione dei parametri in soggetti normacusici

89 G. ROMANO
Test di Luescher e Zwislocki: confronto con altre prove di recruitment in soggetti con ipoacusia neurosensoriale monolaterale

97 L. SANTANDREA, R. L. CANTORE, G. ROMANO
Udire, sentire, comunicare: qual'è il problema?

107 G. ROMANO
Olfatto: senso perduto o poco utilizzato?

113 A. CASCONE, D. LATORRACA, M. MASCIULLO
La coppia e l'analisi cromosomica: nostra esperienza biennale

119 M. ANNESE
Attuali orientamenti sull'uso dei BCAA nel paziente cirrotico con encefalopatia acuta

125 P. PETRILLO, A. DI VENERE, D. TAFUNI, V. LOIUDICE, E. CANOSA, A. MARTEMUCCI, C. GAUDIANO
Intossicazione acuta da estere organofosforico (Fosdrin). Trattamento con plasma-exchange in associazione con terapia farmacologica classica

135 A. CAPOBIANCO, R. BENEVENTI, S. LIMONCELLI, G. SISTI
Ricerca di anticorpi antinucleo in soggetti sani senza evidente compromissione autoimmunitaria

143 A. FERRI, A. CAPOBIANCO, M. MANCINO, R. BENEVENTI, S. LIMONCELLI
Valutazione della sensibilità delle molecole dell'Aztreonam e Metzocillina nelle infezioni urinarie: nostra esperienza

151 A. VENEZIA, R. MORFA
L'attività preventiva del Centro Antidiabetico nell'Usl del Materano durante il 1986

155 M. AUTILIO, G. TRAMICE, V. LAVIERI, R. BENEVENTI, M. A. RIZZO
Aggregazione piastrinica e livelli plasmatici di betatromboglobulina in pazienti affetti da cerebrovasculopatia acuta ischemica

163 M. MONTESANO, A. AMOROSI, A. ORMANDO, R. CAVALLO, G. MARTINELLI, A. COPPOLA, M.C. CIVITILLO, P. CAMMARDELLA
Herpes gestationis: descrizione di un caso

171 R. DAMONE, M. MUSCILLO, C. BASILE, P. BONITO, R. STIGLIANI, A. VITA, G. VITA
Impiego della Adriamicina nella profilassi delle recidive in 95 pazienti sottoposti ad EFG, TUR, TVR per neoplasie vescicali non infiltranti la parete. Risultati preliminari

177 R. DAMONE, M. MUSCILLO, R. MAGLIETTA, D. DE SANCTIS, M. PIZZUTI, D. BILANCIA, F. RICCHUTI, G. ADURNO
Proposta di un registro tumori ospedaliero per la Regione Basilicata

185 D.P. DE SANCTIS, R. MAGLIETTA, G.A.C. VITA
Ruolo dell'immunostochimica nelle neoplasie prostatiche

193 D.P. DE SANCTIS, R. MAGLIETTA, E. FERRI, A. FERRI, G.A.C. VITA
Echinococcosi ossea secondaria diagnosticata con l'esame citologico

197 D. P. DE SANCTIS, R. MAGLIETTA, E. FERRI, L. GUARINO, G.A.C. VITA
Adenoma cromofobo dell'ipofisi: diagnosi citologica

203 A. LAULETTA, E. FERRI, L. GUARINO, R. MAGLIETTA, D. DE SANCTIS
Citologia cervico vaginale ed endometriale in portatrici di dispositivo intrauterino

207 A. LAULETTA, L. GUARINO, A. DI PIERRO
Colposcopia e citologia dell'Ectropion: nostra esperienza

215 G. B. D'ANDREA, V. MOLINARI, A. SCAVONE, G. SCAPATI
Un caso di mastocitoma solitario

217 G. B. D'ANDREA, V. MOLINARI, U. CANADEO
Un caso di nanismo tanatoforo

221 T. SCANDIFFIO, G. CENTONZE, P. PERAGINE, A. CARDINALE, G. CALCULLI, V. CONTUZZI, A. R. RIZZI, B. SILVESTRI, P. CALCIANO, L. TANTALO
Insufficienza aortica: ruolo dell'eco bidimensionale - Doppler

237 M.L. LIMITE
Esperienze personali nel trattamento della dermo-ipodermosi cellulitica con mesoterapia

245 A. SERINELLI, E. DIVINCENZO, C. FRAGASSO, S. NICOLETTI, F. GIOCOLI
Modificazioni della pressione arteriosa in gravidanza

255 A. VITA
Effetti dell'iperprolattinemia sulla funzione gonadica maschile

261 A. VITA
Valutazione dei livelli plasmatici della gonadotropine nell'ipertrofia benigna della prostata

265 A. MARTEMUCCI
Risultati del controllo audiometrico di operai di una officina di riparazione ferroviaria

275 A. MAIOLI, M. AUTILIO, A. LEONE DE MAGISTRIS, G. TRAMICE, A. PENNACCHIA
Efficacia dello spironolattone in soggetti con insulinismo

283 A. MAIOLI, M. AUTILIO, A. LEONE DE MAGISTRIS, G. TRAMICE, A. PENNACCHIA
Profilo endocrino in adolescenti obese

287 R. BENEVENTI, M.A. RIZZO, A. CAPOBIANCO, S. LIMONGELLI, G. SISTI
Proposte di organizzazione di un centro di controllo della terapia con anticoagulanti

293 V. MIGNONE, S. DE NICOLA, M. CAUZILLO, D. SAMBUCINI
Insufficienza renale acuta da rabdomiolisi in valvulopatia mitralica embologena caso clinico

299 M. VIA, S. ABRIOLA, V. LAVIERI, D. DE SANCTIS, R. MAGLIETTA, G. TRAMICE, A. PENNACCHIA, M. AUTILIO, A. MAIOLI
Considerazioni su un caso di micosi fungoide

305 G. URCIUOLI, N. IOSCA, D.P. DE SANCTIS
I linfomi primitivi del tenue

319 M. LOSCO, G. IPPOLITO, G. GALLO, N. PIZZI, A. SPAGNUOLI, A. MARTEMUCCI
Il carcinoma della mammella maschile descrizione di un caso

329 F. M. GALLO, G. N. GALLO
Dosaggi del lisozima a livello broncoalveolare in differenti condizioni cliniche

337 F. M. GALLO, G. N. GALLO, S. E. GALLO, F. A. GIORDANO
La terapia nelle malattie dell'apparato respiratorio nei tempi passati l'uso dei semplici

343 G. N. GALLO, F. M. GALLO
Il lavaggio broncoalveolare nella pratica clinica

347 C. DANZI, M. ALIANI, B. BRUNO, M. F. CALAFFA, A. M. CARBONARA, E. GATTI, S. STRADA, L. MACCHIA
Pollini allergenici nel materano: due anni di osservazioni. 1984-85

359 R. ROMANO, F. BISACCIA, G. STRAZIUSO, M. ZUPA, R. MIRANDA, A. GILIO, A. SIGILLITO, M. CANOSA, G. BICCIUTI, N. D'ALESSANDRO, N. D'AQUINO
Il diverticolo di Meckel

371 M. ZUPA, R. ROMANO, G. STRAZIUSO, A. GILIO, F. BISACCIA, N. D'AQUINO, A. SIGILLITO, M. CANOSA, M. RUSSO, P. DI LEO, G. GUTTIERI
La torsione acuta del grande omento

381 F. BISACCIA, R. ROMANO, G. STRAZIUSO, R. MIRANDA, N. D'AQUINO, A. DI LEO, M. RUSSO, N. D'ALESSANDRO, A. SIGILLITO, N. ARMIENTO, F. DE CRISTOFARO
Le cisti del mesentere

INDICE PER AUTORI

ABRIOLA S. 299
ADURNO G. 177
ALIANI M. 347
AMOROSI A. 163
ANNESE M. 119
ARMIENTO N. 381
AUTILIO M. 51, 155, 275, 283, 299
BAGNATO C. 21
BASILE C. 171
BENEVENTI R. 135, 143, 155, 287
BILANCIA D. 177
BISACCIA F. 359, 371, 381
BONITO P. 171
BORRACIA P. 59
BRUNO B. 347
CALAFFA M.F. 347
CALABRESE M. 27
CALCIANO P. 221
CALCULLI G. 37, 221
CAMMARDELLA P. 163
CANADEO C. 217
CANOSA F. 125
CANOSA M. 359, 371
CANTORE R.L. 97
CAPOBIANCO A. 135, 143, 287
CARBONARA A.M. 347
CARDINALE A. 37, 45, 221
CASCONE A. 113
CASINO F.G. 21
CAUZILLO M. 293
CAVALLO B. 163
CENTONZE G. 37, 221
CAVITILLO M.C. 163
CONTUZZI V. 37, 221
COPPOLA A. 163
CURCIO R. 69
D'AURIA C. 5
D'ALESSANDRO N. 359, 381
D'ANDREA G.B. 215, 217
D'ANDREA V.N. 69
D'AQUINO N. 359, 371, 381
DAMONE R. 171, 177
DANZI C. 347
DE CRISTOFARO F. 381
DE NICOLA S. 293
DE SANCTIS D. 177, 185, 193, 197, 203, 299, 305
DI BARTOLOMEO A. 27
DI LEO P. 371, 381
DI PIERRO A. 207
DI VENERE A. 125
DI VINCENZO F. 245
DITRINCO F. 9
FERRI A. 143, 193
FERRI E. 193, 197, 203
FRAGASSO C. 245
GALLO F.M. 329, 337, 343
GALLO G.N. 319, 329, 337, 343
GALLO S.E. 337
GATTI E. 347
GAUDIANO C. 125
GAUDIANO V. 21
GIANNASIO P. 63
GILIO A. 359, 371
GIOCOLI G. 245
GIORDABI F.A. 337
GIORDANO L. 45
GUARINO L. 197, 203, 207
GUTTIERI G. 371
IOSCA N. 305
IPPOLITO G. 319
LABRIOLA C. 27
LAMBERTI G. 69
LASORELLA F. 27

LATORRACA D. 113
LAULETTA A. 203, 207
LAVIERI V. 155, 299
LEONE DE MAGISTRIS A. 275, 283
LIMITE M.L. 237
LIMONGELLI S. **135, 143**, 287
LISANTI F. 9
LOIUDICE V. **45**, 125
LOPEZ T. 21
LOSCO M. 319
MACCHIA L. 347
MAGLIETTA R. 177, 185, 193, 197, 203, 299
MAIOLI A. 275, 283, 299
MANCINO M. 143
MARSICANO B. 59, 63, 65
MARTEMUCCI A. 125, 265, 319
MARTINELLI G. 163
MASCIULLO M. 113
MIGNONE V. 293
MIRANDA R. 359, 381
MOLINARI V. 215, 217
MONTESANO M. 163
MOREA R. 9, 151
MUSCILLO M. 171, 177
NICOLETTI S. 245
ORMANDO A. 163
PANETTA G. 59, 63, 65
PENNACCHIA A. 275, 283, 299
PERACINE P. 37, 221
PETRILLO P. 125
PIZZI N. 319
PIZZUTI M. 177
RICCIUTI F. **33**, 177
RICCIUTI G. 359
RIZZI A.R. **45**, 221
RIZZO M.A. **33**, 155, 287
ROMANO G. **73**, 89, 97, 107
ROMANO R. 359, 371, 381
RUSSO M. 371, 381
SACCO A. 21
SAMBUCINI D. 293
SANTANDREA L. 97
SCANDIFFIO T. **37**, 221
SCAPATI C. 215
SCAVETTA D. 9
SCAVONE A. 215
SERINELLI A. 245
SIGILLITO A. **359**, 371, 381
SILVESTRI B. 221
SISTI G. **135**, 287
SPAGNUOLI A. 319
STIGLIANI R. 171
STRADA S. 347
STRAZIUSO G. **359**, 371, 381
TADDEI R. 65
TAFUNI D. 125
TANTALO L. 37, 221
TRAMICE G. 155, 275, 283, 299
URCIUOLI G. 305
VEGLIA L. 9
VENEZIA A. 9, 151
VIA M. 299
VITA A. 171, 255, 261
VITA G. 171, 185, 193, 197
ZUPA M. 359, 371