Società Lucana
di
Medicina e Chirurgia

atti 1986

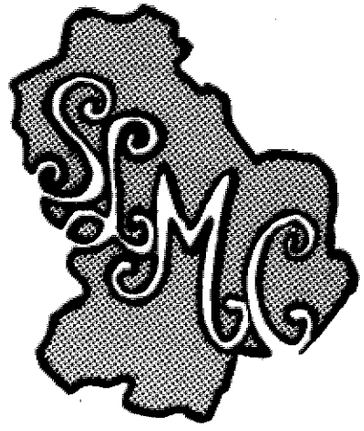
I

Società Lucana
di
Medicina e Chirurgia

atti
1986

Volume I

Società Lucana
di
Medicina e Chirurgia



Atti

(1986)

Volume 1:
Convegno di POLICORO/Convegno di MELFI

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

PRESIDENTI DELLA SOCIETÀ 1960 - 1984

Vincenzo	Marsico	1960 - 1962
Antonio	Guerricchio	1963 - 1964
Potito	Petrone	1965 - 1966
Domenico	Bronzini	1967 - 1968
Gennaro	Guazzieri	1969 - 1970
Giovanni	Pesce	1971 - 1972
Rosario	Niutta	1973 - 1974
Marzio	Perrini	1975 - 1976
Guido	Barbieri	1977 - 1978
Gerardo	Giocoli	1979 - 1981
Aldo	Cappiello	1982 - 1984

CONSIGLIO DIRETTIVO PER IL BIENNIO 1985 - 1986

Camillo	D'Auria	Presidente
Giuseppe	Laraia	V. Presidente
Angelo	Venezia	Segretario/Tesoriere
Franco	Bisaccia	Consigliere
Angelo	Di Venere	Consigliere
Luigi	Graziadei	Consigliere
Bruno	Lamorgese	Consigliere
Luciano	Veglia	Consigliere
Raffaele	Vita	Consigliere

47° Convegno

Policoro

2 febbraio 1986

SALUTO DEL PRESIDENTE

Colleghi,
a distanza di tredici anni, dal lontano 21° Convegno del 14 gennaio 1973, ritorno in questa splendida città della antica Magna Grecia per dare inizio - come Presidente - al 47° Convegno della Società Lucana di Medicina e Chirurgia.

Desidero ringraziare il Sindaco di Policoro, e le Ditte Farmaceutiche Hoechst e Knoll per la apprezzabile collaborazione prestata nella organizzazione del Convegno.

Un grazie sincero, inoltre, sento il bisogno di esternare al Dott. Basile per il contributo dato alla riuscita del Convegno odierno.

Colleghi, l'anno sociale 1985 è volto al termine ed è questo il momento per un breve riepilogo della attività svolta in questo primo anno della mia Presidenza.

La nostra Società è numericamente progredita con la iscrizione di altri 96 Soci, in maggioranza giovani; la nostra rivista gli «ATTI» ha

notevolmente accelerato i tempi di pubblicazione grazie al fattivo interessamento del Presidente della Amministrazione Provinciale di Matera Prof. Franco Lisanti ed all'autorevole sostegno dell'Assessore alla Pubblica Istruzione della Provincia, Prof. Nicola Moramarco, che si è dimostrato sensibile ai problemi scientifici della Società Lucana di Medicina e Chirurgia.

I Convegni scientifici sono stati tenuti: il 26 maggio 1985 a Tricarico con una lettura magistrale del Prof. Mazzarone e con l'impegno di 71 autori e coautori nella presentazione di 15 relazioni orali e 9 posters; il 27 ottobre 1985 a Potenza con una lettura magistrale del prof. Barbieri e con la partecipazione di 109 autori e coautori nella rassegna di 15 relazioni orali e 16 posters; ed infine il 30 novembre 1985 a Matera dove si è svolta una tavola rotonda sulle «Cerebropatie Vascolari Acute» discussa da 8 relatori, unitamente a 5 interventi preordinati trattati da 12 autori.

Inoltre la nostra Società ha patrocinato 4 incontri di aggiornamento professionale e precisamente: il 4° Convegno di Medicina Preventiva - Aspetti eziologici e patogenetici delle cirrosi - tenuto a Montescaglioso il 14 aprile 1985 e gli incontri di aggiornamento in Neurologia tenutisi a Matera il 9, 16 e 23 novembre 1985.

In definitiva, un bilancio di un anno particolarmente denso di impegni ma anche di soddisfazioni.

Ed, ora, nel porgere a tutti i Soci presenti il mio personale saluto, esprimo l'augurio di un concreto successo dei lavori odierni e passo la parola ad un collega il cui nome è intimamente legato al sorgere e allo svilupparsi della cardiologia in Basilicata: il dott. Giuseppe Guerricchio il quale, da profondo conoscitore della materia, terrà all'auditorio una lettura su: Calcio, Calcioantagonisti e Apparato Cardiovascolare, Oggi.

G. GUERRICCHIO
Primario Cardiologo a riposo
Socio Onorario S.L.M.C.
Matera

LETTURA

CALCIO, CALCIOANTAGONISTI E APPARATO CARDIOVASCOLARE, OGGI

Nel chiudere la presentazione di un Seminario dedicato ai Calcioantagonisti - allora poco conosciuti negli USA - Braunwald scriveva nel 1980: «Benchè il ruolo preciso di questi farmaci non sia stato ancora definito, si può sicuramente asserire - io credo - che lo sviluppo dei bloccanti i canali del Calcio rappresenti un sostanziale progresso nella terapia cardiovascolare» (1).

La sua affermazione doveva trovare negli anni successivi la più ampia conferma nelle indicazioni cliniche di questi farmaci che sono andate spaziando dall'ipertensione arteriosa essenziale alle aritmie, dalla protezione del miocardio ischemico allo scompenso cardiaco, dall'aterosclerosi alla angiolopatia di Raynaud: fino ad allargarsi alle vasculopatie cerebrali, alle sindromi emicraniche, all'ipertesione polmonare primitiva, ad alcune patologie respiratorie e gastrointestinali.

Contemporaneamente, sotto l'etichetta di «calcioantagonisti» o «bloccanti i canali del Calcio» o «calcioinibitori» si sono andate radunando intere famiglie di sostanze dalle più disparate matrici chimiche (derivati delle Arcalamine, della Papaverina, delle Diidropiridine: (cfr.

Tab. 1) in continua proliferazione (2).

TAB. 1 - SOSTANZE AD AZIONE CALCIOANTAGONISTA

— Deriv. *Papaverina*	— Deriv. *Benzodiazemine*
Verapamil	Diltiazem
Gallopamil	
Tiapamil	
— Deriv. *Diidropiridine*	— Deriv. *Arcalamine*
Nifedipina	Cinnarizina
Nicarpidina	Flunarizina
Nitrendipina	Fendilina

Questa grande eterogeneità di strutture chimiche e la stupefacente gamma di proposte terapeutiche suscitano legittimamente l'interesse primario per il loro comune denominatore - lo ione Ca + + - nelle sue implicazioni fisiopatologiche e farmacologiche, alimentato - altresì -dagli orientamenti concettuali più moderni, protèsi a ricercare i meccanismi ed i rimedi delle disfunzioni cardiovascolari a livello cellulare e molecolare (3).

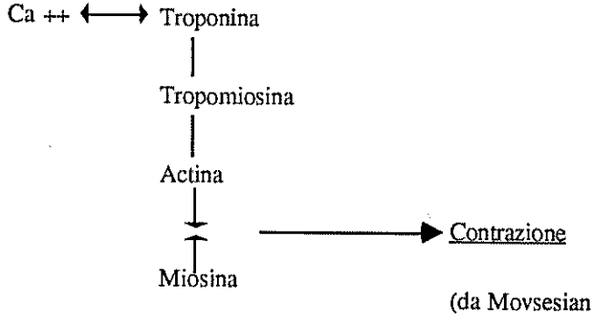
Ed è proprio su codesta specifica traccia che ci proponiamo di sviluppare la nostra «Lettura».

Quasi un secolo separa la scoperta di Ringer (1883) - essere la presenza del Ca + + indispensabile per la contrattilità della fibrocellula cardiaca (4) - da quella di Zimmerman e Hülsmann (1966) che lo ione Ca + + è essenziale alla integrità morfologica della cellula muscolare (5).

Ma solo nell'ultimo ventennio il mosaico delle funzioni biologiche del Ca + + si arricchisce dei tasselli più significativi, permettendo di delinearne il ruolo-chiave nella regolazione delle proprietà meccaniche ed elettriche della muscolatura del cuore e dei vasi. Il Ca + + funge nello stesso tempo da segnale chimico per le proteine intracellulari e da trasportatore di cariche elettriche attraverso la membrana cellulare (6).

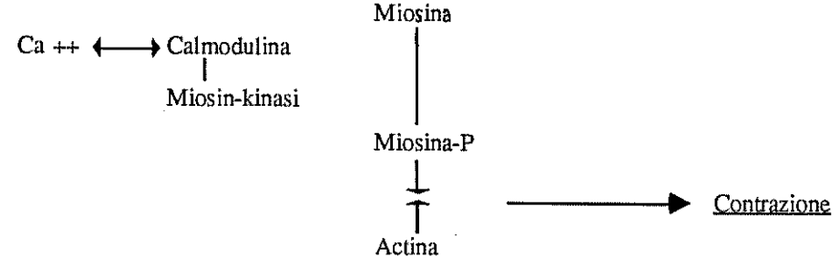
Sotto il primo aspetto, rifacendoci alla cellula miocardica da lavoro e alla sua complessa ultrastruttura (formata - molto sommariamente dal sarcolemma con le invaginazioni del sistema tubulare, dal reticolo sarcoplasmatico, dai mitocondri, dal sarcomero), fissiamo l'attenzione su ques'ultimo, che è l'unità-base della contrazione.

Il suo tipico aspetto a filamenti paralleli è caratterizzato da due proteine fondamentali - l'actina (filamenti sottili)e la miosina parzialmente conformata a ponte (filamenti spessi) - e da due proteine modulatrici - la troponina e la tropomiosina. Nella fase di rilasciamento il complesso troponina-tropomiosina impedisce il raccordo del ponte miosinico con l'actina: la contrazione avviene quando lo ione Ca + + si attacca alla troponina, liberando i siti dell'actina e permettendone l'unione con ponte miosinico (Tab.2).



(da Movsesian M.A. 1982: modificato)

Per la cellula muscolare liscia dei vasi, invece, la sequenza non è la stessa. Già la morfologia e la struttura interna sono diverse: l'aspetto è allungato, i filamenti sottili (actina) sono sistemati lungo l'asse longitudinale, quelli spessi (miosina) sono ancorati alla membrana cellulare; una terza classe di filamenti intermedi forma una specie di scheletro cellulare. Manca la troponina (Tab. 3):



(da Movsesian M. A., 1982: modificato)

per interagire con l'actina, la miosina deve essere fosforilata da un enzima (la miosin-kinasi-AMP-ciclico-dipendente) che a sua volta sarà attivato da una proteina fondamentale, la calmodulina. Ciò è possibile soltanto quando lo ione Ca++ si lega alla calmodulina stessa.

Insomma, il controllo del Ca++ sulla contrazione avviene nella fibrocellula cardiaca per azione diretta sull'actina e nella cellula muscolare liscia per intervento indiretto sulla miosina (7).

Tutto questo non può essere compreso appieno senza entrare nei meccanismi che regolano e controllano la presenza del Ca++ nella cellula, a cominciare da quello che coinvolge l'altra sua funzione, il trasporto delle cariche elettriche.

Circoscrivendo i riferimenti (peraltro numerosi e complessi) ai punti essenziali al nostro tema, ricordiamo che la membrana cellulare separa la superficie interna a carica negativa da quella extracellulare a carica positiva, essenzialmente tramite il mantenimento di ioni Na+ e Ca++ nello spazio extracellulare e dello ione K+ in quello intracellulare. Quando la membrana viene eccitata (si depolarizza) diventa subito permeabile allo ione Na+ che passa rapidamente nell'interno della cellula («corrente rapida del Na+»), seguito dal più lento ingresso del Ca++ («corrente lenta del Ca++»): fase 1 e fase 2 del potenziale di azione. La successiva, aumentata permeabilità allo ione K+ dà inizio alla ripolarizzazione (fase 3), che si completerà (fase 4) col ripristino della condizione primitiva per il pompaggio attivo di Na+ e di K+, e quindi col rilasciamento.

Lo schema è valido per le cellule miocardiche degli atri e dei ventricoli e per il sistema di conduzione periferico di Purkinje. Mentre nelle cellule-pacemakers del nodo seno-atriale e in quelle del nodo a-v, poichè manca la corrente rapida del Na+, la depolarizzazione è regolata tutta dal Ca++, che diventa perciò il responsabile della loro attività normale.

Lo stesso accade per alcuni tipi di cellule muscolari liscie. Per altri (per es., quelli delle pareti vascolari) questa modalità regola soltanto la contrazione cellulare a breve termine (sistema P o «fasico»); la contrattilità prolungata viene mantenuta, invece, da uno stato di depolarizzazione cellulare prolungato, prodotto dall'aumento simultaneo di permeabilità a tutti gli ioni (sistema T o «tonico») (7).

La coppia eccitazione-contrazione - come si è venuta fin qui delineando - completata, però, da una terza componente ravvisabile nei depositi di Ca++, presenti normalmente nel reticolo sarcoplasmatico e nel sistema tubulare delle cellule e lungo la superficie interna della membrana in concentrazione molto più elevata di quella del mezzo

extracellulare. Pertanto, il Ca++ che entra nella cellula attraverso la membrana durante la depolarizzazione assolverebbe anche la funzione di «attivatore» dell'apertura di questi depositi, dai quali - in definitiva - proverrebbe la maggior parte del Ca++ necessario alla contrazione (6, 7).

È evidente, quindi, che i movimenti dello ione Ca++ sono subordinati alla permeabilità del sarcolemma e delle pareti del reticolo sarcoplasmatico: una funzione che solo da poco sta rivelando tutta la sua complessità morfodinamica.

La membrana sarcolemmatica è composta da un doppio strato di fosfolipidi impermeabile agli ioni con caratteristiche idrofobe, e da uno strato di proteine a carattere idrofilo, che in contatto col mezzo acquoso intra ed extracellulare, è abilitato al transito delle correnti ioniche (6, 8). Le correnti lo percorrono, però, per vie preferenziali, spesso altamente selettive per ciascun ione, definite "canali ionici".

Tecniche molto raffinate hanno recentemente permesso di identificare i canali in gruppi di molecole proteiche infissi nella membrana cellulare (9) e conformati come un cancello che regola l'accesso degli ioni (6).

Per quanto riguarda il Ca++, l'apertura, la chiusura e l'inattivazione dei canali verrebbero regolate in parte dal potenziale elettrico transmembrana (cioè sono «voltaggio-dipendenti»), in parte da modificazioni strutturali delle molecole proteiche «tempo-dipendente» per fosforilazione AMP-ciclico-dipendente (8, 9), e in parte (almeno nella muscolatura liscia) dall'azione di mediatori neurormonali (noradrenalina) tramite gli adrenorecettori post-sinaptici (10): che spiegherebbero il flusso più lento del Ca++ verso il citoplasma nei confronti del Na+. Perciò si parla di «canali lenti» del Ca++ e di «canali rapidi» del Na+.

A questi flussi eminentemente passivi, perchè regolati soltanto da un gradiente elettrochimico, si affianca un meccanismo attivo di scambio Na+/Ca++ attraverso il sarcolemma, con movimento in direzione opposta di uno ione Ca++ contro due-tre ioni Na+ (6, 8). Invece, nel reticolo sarcoplasmatico il trasporto attivo del Ca++ è affidato ad un meccanismo ATP-dipendente (6).

Questi stessi meccanismi di pompa agiscono in senso inverso per espellere il Ca++ dalla cellula verso gli spazi extracellulari, quando - subentrata la fase di rilasciamento - il disinnesco dei processi contrattili e la necessità di mantenere l'omeostasi ionica intracellulare comportano l'estrusione del Ca++ da citoplasma. In questa fase, un'altra parte dello ione prende la via del reticolo sarcoplasmatico, dove viene

immagazzinata mediante trasporto attivo con una pompa ATP-dipendente. Un'altra parte - la più consistente - va ad accumularsi nell'interno dei mitocondri: in questo caso contro un gradiente osmotico-chimico che richiede la presenza di ossigeno (9, 11,12).

L'intricata mappa dei rapporti fra ione Ca++, miocardio e muscolatura liscia - anche nel modo forzatamente sommario con cui l'abbiamo abbozzata - fa risaltare la posizione strategica del Ca++ quale messaggio di informazione vitali per la cellula e coordinatore primario delle sue funzioni; ma anche - per opposto verso - quale potenziale fattore di rilevanti squilibri metabolici e funzionali. Come tale lo si riconosce nelle svariate situazioni patologiche ricordate all'inizio, contrassegnate sostanzialmente dal suo abnorme comportamento intracellulare.

A correzione di questo si prefiggono di intervenire i numerosi farmaci accumunati dal nome di «Calcioantagonisti».

Se si scorre una recentissima classificazione clinica (Tab. 4) si vede che sono Calcioantagonisti il Verapamil a spiccata azione inotropa ed elettrica sul miocardio, il Diltiazem con i suoi effetti sul circolo coronarico e sul metabolismo cardiaco; calcioantagonista è la Nifedipina con le sue prevalenti azioni sul circolo arterioso periferico e coronarico, insieme alla Nomodipina a spiccato effetto sul circolo cerebrale; calcioantagonisti sono la Flunarizina e la Cinnarizina senza effetti sul cuore ma con selettivi interventi sulla muscolatura liscia; così come lo sono la Lidoflazina e il Bepridil con le loro azioni molteplici a livello miocardico e periferico.

TAB. 4 - CLASSIFICAZIONE CLINICA DEI CALCIOANTAGONISTI

Tipo 1°:	*con effetti miocardici, elettrofisiologici e vascolari:* Verapamil, Diltiazem, Gallopamil, Tiapamil
Tipo 2°:	*con effetti vascolari predominanti:* Nifedipina, Nitrendipina, Nisodipina, Nitrodipina, Nicardipina, Felodipina
Tipo 3°:	*con effetti vascolari selettivi:* Cinnarizina, Flunarizina
Tipo 4°:	*con profilo farmacologico complesso:* Lidoflazina, Bepridil

(da Singh B.N. et al., 1985: *modificato)*

Il loro numero e le loro evidenti diversità trovano appiglio nella stessa rete di rapporti fra lo ione ed i suoi substrati biologici, che mostra ricchezza e complessità di potenziali bersagli per l'azione farmacologica. Per cui appare limitata l'interpretazione originaria di Fleckstein (13), secondo la quale i Calcioantagonisti sono soltanto le molecole che inibiscono l'ingresso intracellulare del Ca++ voltaggio-dipendente. E sembra, invece, più appropriato parlare di «Calcioantagonismo» (Ferrari e Visioli, 2), inteso come un autentico fenomeno biologico, inglobante e trascendente l'eterogeneità chimica delle sostanze, le diversità delle loro cinetiche, la varietà degli effetti ottenibili. Da riconoscere alle radici, quindi, se nell'impiego clinico si vogliono garantire razionalità di scelte e congruenza di indicazioni.

Il recentissimo approccio molecolare al meccanismo d'azione - che poi è la vera chiave di lettura degli effetti farmacologici «in vivo» e «in vitro» - sta cominciando a fornire modelli interpretativi di grande interesse, non soltanto teorico.

Uno di questi, partendo dall'acquisizione che il livello di AMP-ciclico cellulare risulta influenzabile dai farmaci, segnala l'intervento dei calcioantagonisti sull'AMP-ciclico che attiva la protein-kinasi e quindi sulla fosforilazione delle proteine di membrana costituenti i canali del Ca++: l'effetto prodotto è la chiusura dei canali o l'annullamento del flusso dello ione verso il citoplasma. Un processo simile arresterebbe il flusso stesso attraverso l'altra via sarcolemmatica dipendente dall'ATP.

Un altro modello postula l'inserzione del calcioantagonista nell'imboccatura del canale, bloccandola nella fase di apertura durante la depolarizzazione elettrica della membrana cellulare (8). Il fatto è stato osservato col Verapamil, col Diltiazem e col Gallopamil: per quest'ultimo si è notata addirittura una localizzazione preferenziale sullo sbocco intracellulare del canale stesso (6).

Un terzo modello si basa sulla natura idrofobica di varie sostanze che permette loro di interagire con gli strati fosfolipidici della membrana cellulare, provocandone alterazioni di massa tali da modificare indirettamente la struttura e quindi la permeabilità degli strati proteici idrofili. Si tratta di un effetto non specifico («anestetico locale» o «stabilizzatore di membrana») comune a farmaci di svariate classi. Per suo mezzo, però, i calcioantagonisti - costruiti per la maggior parte da molecole idrofobe - agiscono sulle strutture proteiche dei canali del Ca++ immerse negli strati lipidici della membrana cellulare, bloccandone le funzioni.

Ma i modelli proposti non spiegano tutto: la variabile affinità tra

un gruppo di farmaci e un determinato tipo di canale ionico, il differente comportamento dello stesso farmaco sullo stesso canale in tessuti diversi od a diverse concentrazioni nello stesso tessuto, sono alcuni dei tanti interrogativi che richiedono altre risposte.

Fra le più interessanti e nuove vi è la segnalazione (in verità, non ancora sicuramente documentata) di strutture talmente specializzate da effettuare il «riconoscimento» dei calcioantagonisti quando vengono a contatto con i canali. E non è da scartare l'ipotesi che gli effetti diversificati sui tessuti dipendano da non omogenea distribuzione dei «siti» di aggancio (14).

Attraverso la molteplicità di tante interazioni si può arrivare a capire, così, perchè la Nifedipina è bloccante molto più potente del Ca++ nella muscolatura liscia (e in quella coronarica, in particolare) che non nel miocardio, mentre il Verapamil e il Diltiazem manifestano una potenza identica in entrambi i tessuti; perchè il Verapamil gode di spiccato tropismo sul nodo e sulle vie a-v, e facilita il rilasciamento diastolico col blocco dell'estrusione sarcolemmatica del Ca++; mentre il Diltiazem raggiunge lo stesso scopo, ma attraverso i movimenti dello ione nel reticolo sarcoplasmatico; perchè-invece- la Nitrendipina mostra una affinità specifica per la membrana del sarcolemma e non per quella del reticolo sarcoplasmatico e del mitocondrio. E, nella muscolatura liscia, perchè il Verapamil blocca il sistema contrattile «fasico» e non quello «tonico»; e la Nifedipina, la Flunarizina, la Cinnarizina e la Lidoflazina bloccano preferenzialmente il Ca++ nei depositi (e quindi favoriscono direttamente il rilasciamento della muscolatura vascolare, 7), ma con differenziazioni tessutali tra un farmaco e l'altro, e soltanto a determinate concentrazioni. Senza sottovalutare altri punti di intervento, come quelli della Nomodipina e del Diltiazem sulla via metabolica lipossigenasica dell'acido arachidonico intracellulare, col blocco degli effetti vasocostrittivi coronarici (15); oppure - sempre sulla muscolatura liscia quelli regolati dal sistema nervoso autonomo, per cui il Verapamil inibisce le risposte mediate dai recettori alfa-1-adrenergici e non dagli alfa-2, bloccando l'ingresso del Ca++ extracellulare più che la sua scarica dai depositi intracellulari (10); oppure - per tutt'altra via - quelli diretti sulla contrazione, come il mancato aggancio del Ca++ alla calmodulina, indotto dal Bepridil e dalla Lidoflazina (2).

Sempre dall'approccio molecolare, infine, vengono i chiarimenti sulle alterazioni indotte dall'ipossia e dalla ischemia nelle difese della cellula, comprendenti anche quelle operanti contro i danni paradossalmente provocabili dall'ossigeno specialmente nella fase di reperfusione

post-ischemica. È un quadro molto complesso che ricerche modernissime stanno cercando di completare, sul quale alle lesioni profonde della membrana cellulare per la ridotta perfusione e al deleterio effetto ossidante dell'ossigeno e dei suoi metaboliti, si aggiunge l'accumulo abnorme di Ca++ nelle strutture intracellulari, soprattutto nei mitocondri, con inevitabile peggioramento del danno ischemico (16, 17). A questo livello e in tempi determinati, i calcioantagonisti sembrano svolgere un ruolo protettivo, come è stato dimostrato sperimentalmente per il Verapamil e per il Diltiazem, con risvolti di enorme interesse clinico (18, 19).

Con la biologia molecolare e con la biofisica si sta aprendo un mondo nuovo nella conoscenza della vita cellulare. In esso lo ione Ca++ si rivela, forse, come il più importante ed ubiquitario «messaggero naturale» (2), non soltanto nella cellula muscolare, ma in una infinità di punti nodali noti e ancora ignoti: basterà ricordare che tutti gli enzimi deputati al metabolismo e alla produzione ormonale sono da esso dipendenti.

La ricerca farmaceutica che - grazie alle moderne tecnologie - è riuscita ad intervenire a questi livelli, ha creato con i Calcioantagonisti le premesse per aperture terapeutiche di impensabile portata: delle quali le prime conosciute, limitate all'apparato cardiovascolare, non sono se non «la punta di un iceberg destinato a scoprirsi lentamente in tutta la sua attività» (2).

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E.: *Introduction: Calcium channel blockers. (Seminar on Calcium channel blockers. Part. I)*, «Am. J. Cardiol.», 46, 1045, 1980.
2. Ferrari R., Visioli O.: *Dai Ca++ antagonisti al Ca++ antagonismo*, «Cardiologia», 30, 15, 1985.
3. Gorlin R.: *Prevention, palliation or replacement: the dilemma on the failing heart (Lewis Corner Lecture)*, «Circulation», 72 Suppl. III-A, 1985.
4. Ringer S.A.: *A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart*, «J Physiol.», 4, 29, 1883.
5. Zimmerman A.N.E., Hülsmann W.C.: *Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart*, «Nature», 211, 646, 1966.

6. Katz A.M.: *Basic cellular mechanism of action of the Calcium-channel blockers*, «Am. J. Cardiol.», 55, 2B, 1985.
7. Movsesian M.A.: *Calcium physiology in smooth muscle*, «Progr. Cardiov. Dis.», 25, 211, 1982.
8. Katz A.M., Messineo F.C., Herbette L.: *Ion channels in membrane*, «Circulation», 56, Suppl. 1-29, 1982.
9. Spinnler M.T., Mangiardi L., Di Francesco D., Ferroni A.: *I canali ionici nel tessuto cardiaco. Validità e limiti della elettrofisiologia cellulare nell'interpretazione dei dati clinici*, «G. Ital. Cardiol.», 15/1: 631, 1985.
10. Vanhoutte P.M., *Calcium-entry blockers and vascular smooth muscle*, «Circulation», 65: Suppl-1-11, 1982.
11 Ferrari R., Boffa G.M., Ciampalini G., Ceconi C.: *Meccanismo di azione cellulare miocardico dei «calcioantagonisti»*, «Cardiologia», 30: 77, 1905.
12. Langer G.A.: *Control of Calcium movement in the myocardium*, «Eur. Heart J.», 4: Suppl. H-5 1983
13. Fleckenstein A.: *Die Zügelung des Myocardostoffwechsels durch Verapamil: Angriffspunkte und Anwendungsmoglichkriten*, «Arz. Forsch.», 20: 1317, 1970.
14. Mugelli A., Amerini S.: *Aspetti elettrofisiologici differenziali*: da *I Calcioantagonisti. Attualità e prospettive*, «Basi Raz. Ter.», 14: 409, 1984.
15. Vanhoutte P.M.: *Calcium-entry blockers, vascular smooth muscle and systemic hypertension*, «Am. J. Cardiol.», 55: 17 B, 1985.
16. Mayers M.L., Bolli R., Lekich R.F., Hartley C.J., Roberst R.: *Enhancement of recovery of myocardial function by oxigen free-radical scavengers of reversible regional ischemia*, «Circulation», 72: 915, 1985.
17. Ferrari R., Ceconi C., Curello S., Boffa G.M., Visioli O.: *Effetti delle variazioni di flusso coronarico sul metabolismo miocardico.* «Cardiologia», 30, 921, 1985.
18. Nayler W.G., Ferrari R., Williams A.: *Protective effect of pretreatment with Verapamil, Nifedipine and Propanolol on mithocondrial function in the ischemic and reperfused myocardium*, «Am. J. Cardiol.», 42: 242, 1980.
19. Reimer K.A., Jennings R.B.: *Effects of Calcium-channel blockers on myocardial preservation during experimental acute myocardial infarction*, «Am. J. Cardiol." 55: 107 B, 1985.

A. LAPOLLA, E. DE NITTIS, F. BASILE
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Presidio Ospedaliero di Policoro
Servizio di Cardiologia - Primario: Dr. F. BASILE

ERGOMETRIA: VALORE DIAGNOSTICO E LIMITI

PREMESSA

La valutazione delle conseguenze dello sforzo sul sistema cardiocircolatorio può avvenire sia in forma statica (sforzo isometrico) sia in forma dinamica con il treadmil o con il cicloergometro; quest'ultimo metodo viene indicato più semplicemente come test da sforzo.

Il test da sforzo ha diverse e specifiche indicazioni nella diagnosi e trattamento delle cardiopatie, in particolare della cardiopatia ischemica quando la sintomalogia riferita dal Pz. non è tipica.

Infatti poter osservare il paziente durante la crisi dolorosa, rendersi conto dell'entità dello sforzo che ha causato il dolore, verificare le modificazioni elettrocardiografiche che insorgono durante lo sforzo, permette di giungere più facilmente alla diagnosi.

Partendo da questi presupposti Goldhammer e Scherf nel 1933 proposero la prova da sforzo nella diagnosi della cardiopatia ischemica. In seguito Master propose la prova dei due scalini che venne poi abbandonata perchè non costituiva uno sforzo abbastanza intenso e

soprattutto perchè ci si rese conto che attraverso uno sforzo piú intenso quale quello richiesto con il treadmil o con il cicloergometro si poteva svelare la malattia in uno stadio più precoce. Il presupposto fisiopatologico su cui si basa il test da sforzo è la constatazione che lo sforzo cui il paziente è sottoposto, comporta necessariamente un aumento del consumo di ossigeno, al quale il cuore risponde aumentando il flusso coronarico di pari passo con l'incremento della frequenza.

È stato osservato che, per ciascun soggetto, il consumo massimo di ossigeno corrisponde al massimo flusso coronarico, che a sua volta si correla con la frequenza cardiaca massima teorica.

Quest'ultima si ricava con la formula di Astrand: 220 - età.

Un soggetto di 4O anni ad esempio avrà una frequenza teorica massima di 180/m.

Il raggiungimento della frequenza teorica massima è ciò che ci si propone durante il test da sforzo cosiddetto «massimale».

Viene presa in considerazione ai fini diagnostici anche una frequenza «sub-massimale» corrispondente all'85% della frequenza massima teorica.

Durante il test da sforzo se il paziente raggiunge per sforzi progressivi una frequenza massima teorica (220-età) senza avvertire sintomi anginosi e senza che si verificano modificazioni all'elettrocardiogramma, si può presumere che il soggetto in esame abbia una riserva coronarica normale.

Quando invece il flusso coronarico è compromesso per stenosi di uno o più vasi, il paziente avvertirà, durante la prova da sforzo, sintomi di angor, cui corrispondono modificazioni ischemiche all'ecg al raggiungimento di una data frequenza cardiaca, denominata «soglia ischemica».

L'attrezzatura necessaria per eseguire una prova da sforzo è costituita da:

1) Un ciclorgometro: è una bicicletta con freno elettromagnetico che permette di quantizzare lo sforzo in Watts.
   Alcuni usano un ergometro trasportatore (tapis rouland o treadmil) sul quale il paziente cammina o corre a varia velocità e a varia pendenza.
2) Un elettrocardiografo a 3 o 6 canali, fornito possibilimente di oscilloscopio su cui seguire la traccia elettrocardiografica durante lo sforzo.
3) Una serie di elettrodi adesivi che permettono di ottenere un tracciato cosidetto «pulito» cioè privo di interferenze dovute ai movimenti.
4) Uno sfigmomanometro a mercurio che viene applicato al braccio del soggetto in esame per il rilievo periodico della P.A..

5) Un defibrillatore e un pallone di Ambu per soccorrere adeguatamente il paziente in caso d'insorgenza durante lo sforzo di gravi turbe del ritmo.
6) Un ossimetro al quale il paziente viene collegato tramite tubo e maschera facciale. Quest'ultima attrezzatura pur se accessoria, dà completezza e sicurezza al test da sforzo in quanto fornisce parametri biochimici in genere ad insorgenza più precoce rispetto alle modificazioni elettrocardiografiche.

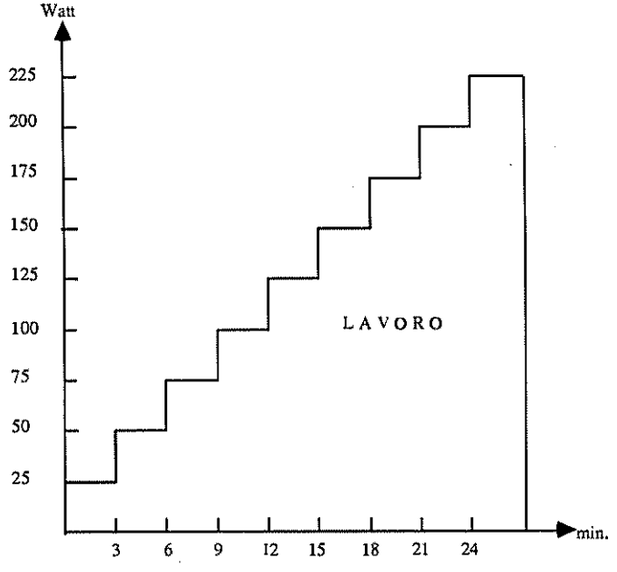
B) *Modalità di esecuzione della prova da sforzo.*

L'incremento del carico di lavoro imposto al paziente può essere diverso e caratterizza prove con finalità e denominazione diverse.

La prova si definisce:

a) rettangolare quando il carico di lavoro imposto all'inizio, qualunque esso sia, rimane costante sino all'arresto;
b) triangolare quando il carico viene aumentato di 10 Watts al m';
c) scalare quando l'incremento del carico è di 25 Watts ogni 3 - 5 m'.

FIG. 1 - PROTOCOLLO DELLA PROVA DI SFORZO



Mentre la prova rettangolare viene utilizzata a scopi riabilitativi, quella triangolare e scalare a scopi diagnostici.

- Il Paziente prima di iniziare la prova viene sottoposto a un attento esame clinico e alla registrazione di un ecg. di base per valutare eventuali controindicazioni alla prova sopravvenute nel lasso di tempo tra quando è stata posta l'indicazione e il momento della esecuzione.
- Viene spiegato al Paziente come si svolge la prova e lo si informa sugli eventuali sintomi che potrà avvertire durante il test e che tempestivamente deve segnalare al Medico.
- Dopo aver eseguito un ecg. a riposo sulla cicletta e aver misurato la P.A., si invita il Paziente a pedalare.
- Nel nostro laboratorio l'incremento del carico, preceduto da un periodo di riscaldamento di 3m' senza carico, procede di 25 watt ogni 3'.
- Periodicamente negli ultimi 30 secondi del terzo minuto si registra un breve tracciato comprendente 3 derivazioni periferiche, 3 derivazioni precordiali sin e si misura la P.A.
- L'Ossimetro intanto ci fornisce alla fine di ogni minuto di lavoro i vari parametri biochimici.
- La prova viene proseguita sino al raggiungimento della frequenza cardiaca teorica massima, tranne che non insorgano alterazioni di parametri inclusi tra i critiri di arresto.
- Per un'ottimale riuscita della prova da sforzo è necessario far sospendere in tempo utile tutti quei farmaci che possono alterare la fase di ripolarizzazione ventricolare o influenzare il consumo miocardico di ossigeno come digitale, betabloccanti, amiodarone ecc...
- Il nostro laboratorio quando pone l'indicazione alla prova da sforzo diagnostica fornisce al Paziente un modulo da consegnare al Medico curante contenente le suddette raccomandazioni.
- Quando si voglia eseguire un test diagnostico tendente a verificare l'efficacia di alcuni farmaci antianginosi o antiaritmici, o l'aumento della capacità allo sforzo cioè l'innalzamento della soglia d'ischemia, la terapia non viene sospesa prima della prova.
- I parametri da tenere sotto controllo durante il test da sforzo sono:
  - le modificazioni elettrocardiografiche riguardanti la fase di ripolarizzazione e il ritmo,
  - l'incremento della P.A.
  - la comparsa di ritmo di galoppo all'ascoltazione
  - la frequenza cardiaca
  - la comparsa di sintomi anginosi, di dispnea da sforzo o di esaurimento muscolare
  - i valori del quoziente respiratorio
  - il consumo di ossigeno
  - la produzione di CO_2.

TAB. 1 - C) INDICAZIONI ALLA PROVA DI SFORZO

INDICAZIONI DELLA PROVA DA SFORZO
1 - Valutazione dell'angor e delle precordialgie atipiche;
2 - Valutazione del paziente senza sintomi con fattori di rischio;
3 - Definizione della capacità funzionale: — per l'inquadramento lavorativo e sportivo — per i programmi di riabilitazione;
4 - Valutazione delle aritmie;
5 - Valutazione dell'efficacia delle terapie mediche e chirurgiche;
6 - Ricerca dell'insufficienza coronarica negli studi di massa.

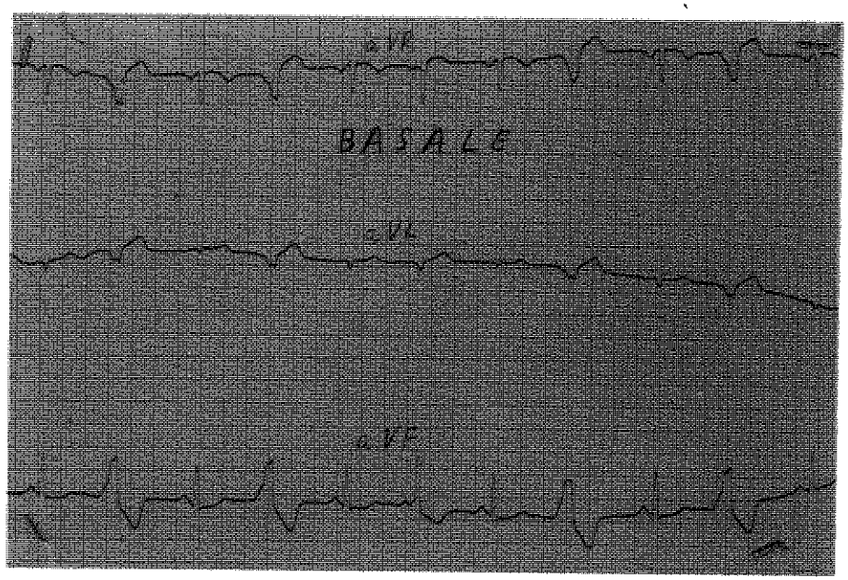
Quando un paziente riferisce che mentre camminava in fretta per prendere il pullman o faceva una salita controvento o saliva in fretta le scale di casa, ha accusato un senso di oppressione, o di bruciore o di freddo alla regione sternale, che cessa appena si ferma e dura da secondi ad alcuni minuti, si è indotti a far diagnosi di angina da sforzo.

A volte però il dolore anginoso è meno tipico e per fare diagnosi è necessario la prova da sforzo.

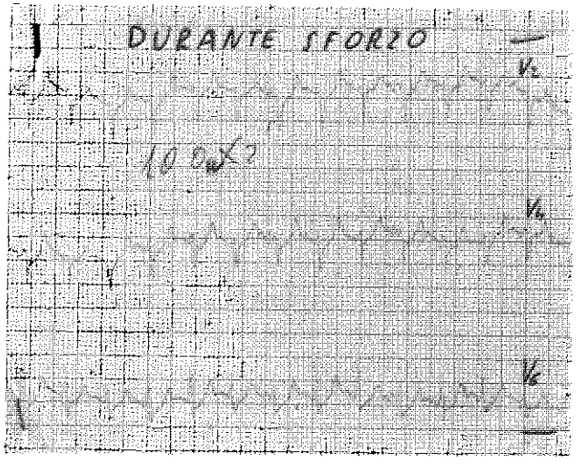
Mi riferisco a quei casi in cui lo sforzo che scatena l'angor è diverso (rapporto sessuale, contrarietà, emozioni) oppure la sintomatologia è rappresentata da semplice disturbo o sensazione di ostacolo respiratorio o quando si riduce a irradiazioni particolari, ai polsi con sensazione di avere le manette o più raramente all'epigastrio mentre l'ECG basale è normale o di dubbia interpretazione.

Pertanto eseguiamo la prova da sforzo in quei casi in cui la sintomatologia è atipica con ECG normale o con alterazioni di dubbia interpretazione e in quei casi in cui la sintomatologia clinica è tipica e vogliamo valutarne la gravità.

- Aritmie benigne che scompaiono con lo sforzo (fig. 2 a e b). Trattasi di una giovane infermiera del nostro Ospedale che aveva sul tracciato basale numerose extrasistoli ventricolari avvertite come un senso di fastidioso cardiopalmo o di dolore puntorio precordiale. L'extrasistolia è sparita durante lo sforzo.



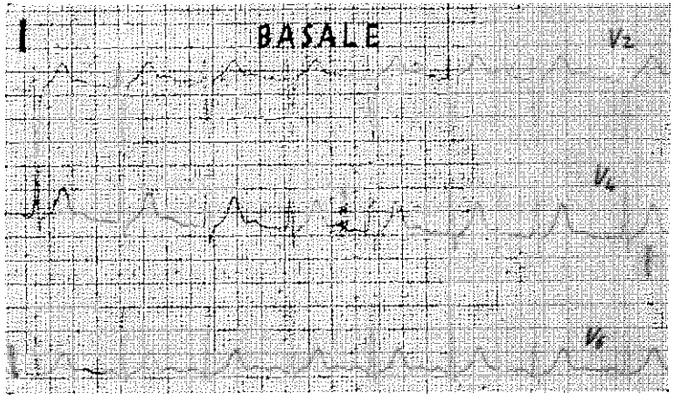
Paziente D.A. età 28 sesso F (fig. 2a)
Quesito diagnostico: valutazione dell'aritmia extrasistolica - Data 6/11/1984.



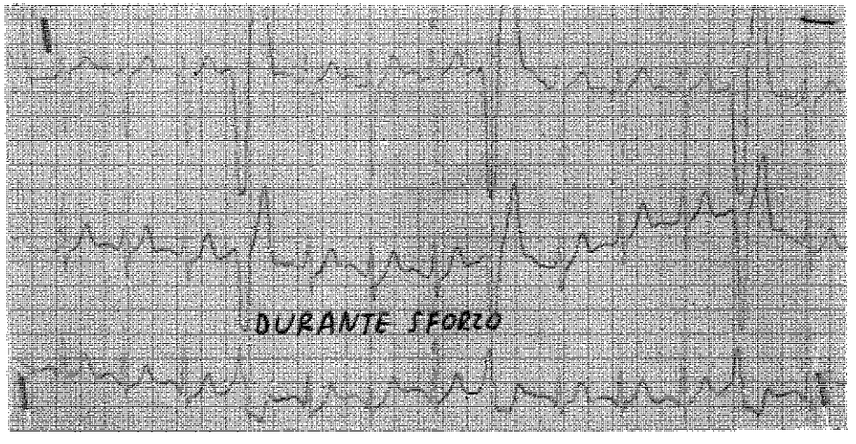
(fig.2b)

Paziente D.A. età 28 sesso F

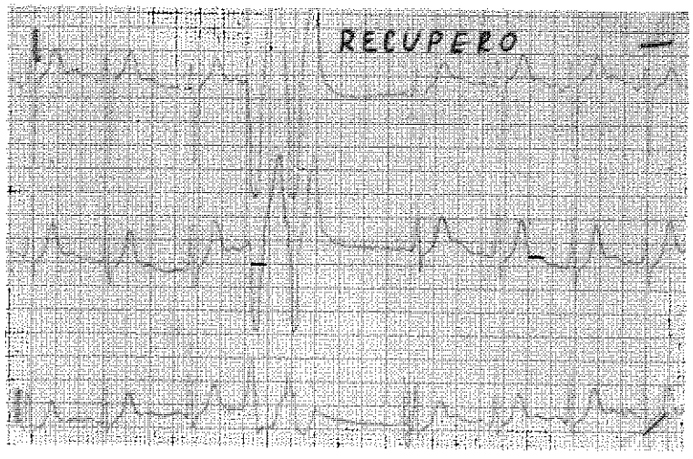
- Aritmie da non sottovalutare che si accentuano con l'incremento dello sforzo (fig. 3 a, b e c). Trattasi di un cicloamatore di età non più giovane che ha presentato durante e dopo sforzo numerose extrasistoli ventricolari anche a coppie. A lui abbiamo consigliato di non svolgere attività sportiva di tipo agonistico.



Paziente R.S. età 45 sesso M (fig. 3a)
Quesito diagnostico: valutazione funzionale in cicloamatore - Data 31/5/1983



Paziente R.S. età 45 sesso M (fig. 3b)



(fig. 3c)

Paziente R.S. età 45 sesso M

D) *Controindicazioni alla prova da sforzo* (tabella 2 a e b)

Tabella 2 a)

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE ALLA PROVA DA SFORZO
— Infarto miocardico recente.
— Angina instabile.
— Scompenso cardiaco e shock.
— Miocardite, endocardite e pericardite.
— Tachicardia ventricolare ed extrasistolia ventricolare multifocale.
— Malattie severe non cardiache (polmonari, epatiche, renali, tiroide, ecc.)

Tabella 2 b)

CONTROINDICAZIONI RELATIVE
— Stenosi aortica.
— Ipertensione arteriosa.
— Ipertensione polmonare.
— Aritmie atriali ipercinetiche.
— Età avanzata.
— Arteriopatia obliterante.
— Prolasso della mitrale.
— Sindrome di W.P.W.
— Disturbi di conduzione intraventricolare.
— Blocco atrio-ventricolare.

TAB. 3 - E) CRITERI D'INTERRUZIONE

CRITERI D'INTERRUZIONE
— Raggiungimento della frequenza cardiaca teorica massima.
— Raggiungimento del massimo consumo d'ossigeno.
— Esaurimento muscolare.
— Turbe ischemiche della ripolarizzazione.
— Aritmie sopraventricolari o ventricolari severe.
— Segni d'insufficienza cardiocircolatoria (pallore, cianosi, sudorazione fredda, dispnea intensa).
— Pressione arteriosa superiore a 280 mmHg.
— Riduzione della frequenza cardiaca.
— Caduta della pressione arteriosa.
— Mancato incremento del consumo d'ossigeno.
— Quoziente respiratorio superiore a 1,15.

F) *Valutazione e interpretazione dei risultati di un test da sforzo*

Il test da sforzo risulta positivo quando, durante la prova, insorge un dolore anginoso tipico, sensibile alla Trinitrina, accompagnato o meno da modificazioni ischemiche dell'ECG. In assenza di dolore il test risulta positivo quando compaiono alterazioni tipiche del tratto ST. Esse sono costituite (fig. 4 e 5) da un sottoslivellamento rettilineo o discendente o ascendente lento del tratto ST »1,5 mm e di durata »0,08 secondi. Per alcuni autori anche il sottoslivellamenti »1 mm è diagnostico.

FIG. 4

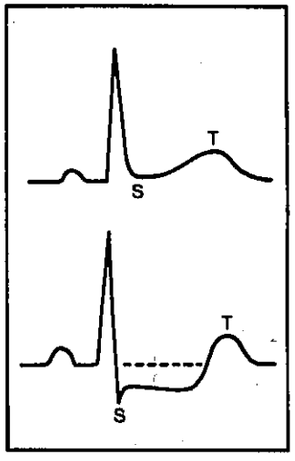
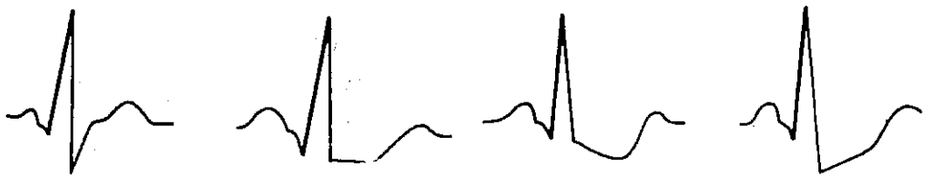


FIG. 5



Slivellamento giunzionale S.T rapidamente ascendente (normale)

Slivellamento orizzontale dell'S-T (›0,1 mV) (patologico)

Slivellamento discendente dell'S-T (›0,1 mV) (patologico)

Slivellamento giunzionale S-T lentamente ascendente (patologico)

Presentiamo una successione di prove da sforzo positive per una delle quali c'è anche l'esito della coronarografia (fig. 6,7,8,9,10 e 11).

FIG. 6 - PAZIENTE D.V. - ETÀ 45 - SESSO M - QUESITO DIAGNOSTICO: A.P. DA SFORZO - F. DI RISCHIO: FUMO (20-30 SIG/DIE) - DATA 19/7/1983

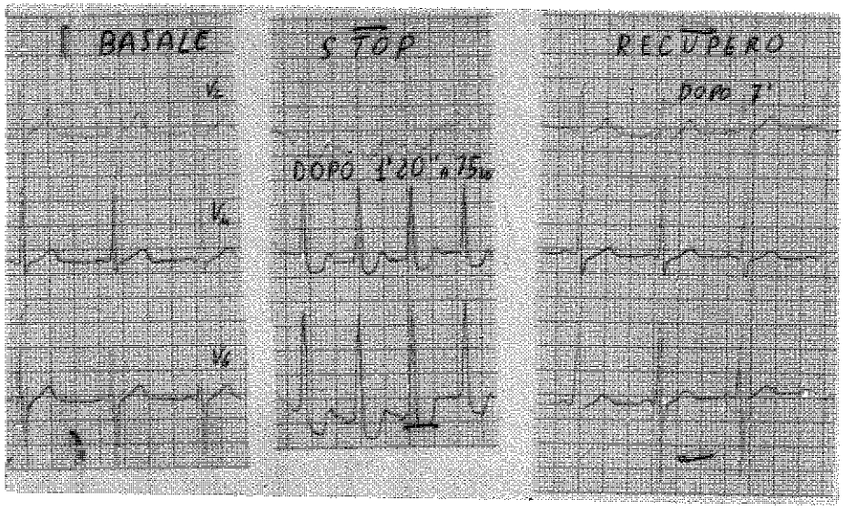


FIG. 7 - PAZIENTE M.A. - ETÀ 52 - SESSO M - QUESITO DIAGNOSTICO: VALUT. FUNZ. IN PREGRESSO I.M. - F. DI RISCHIO: FUMO (10 SIG/DIE) - DATA 7/7/1984

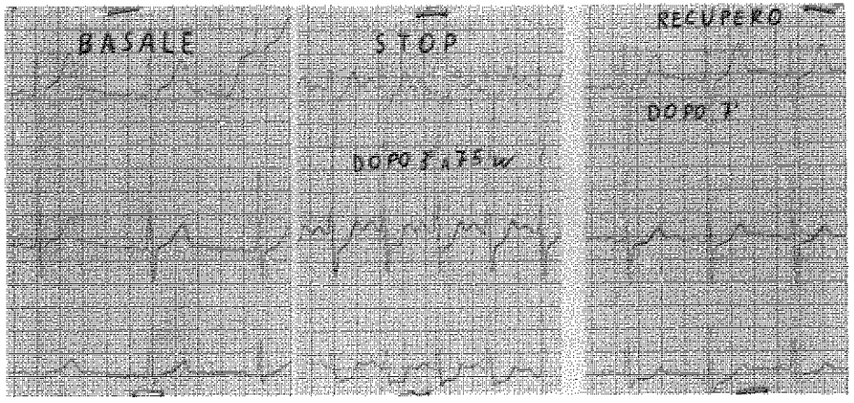


FIG. 8 - PAZIENTE C.G. - ETÀ 47 - SESSO M - QUESITO DIAGNOSTICO: A.P. DA SFORZO - F. DI RISCHIO: FUMO (30 SIG/DIE) - DATA 21/6/1984

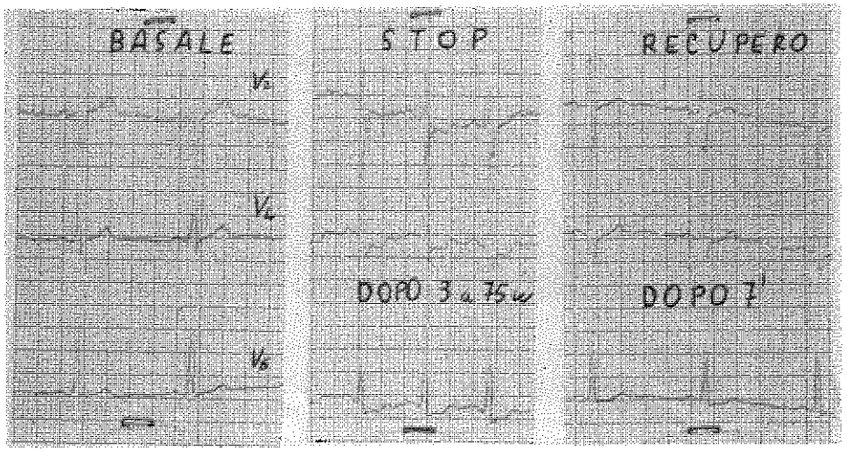


FIG. 9 - PAZIENTE C.G. - ETÀ 53 - SESSO M - QUESITO DIAGNOSTICO: A.P. DA SFORZO IN PREGRESSO I.M. - F.. DI RISCHIO: NON RILEVATI - DATA 5/5/1984

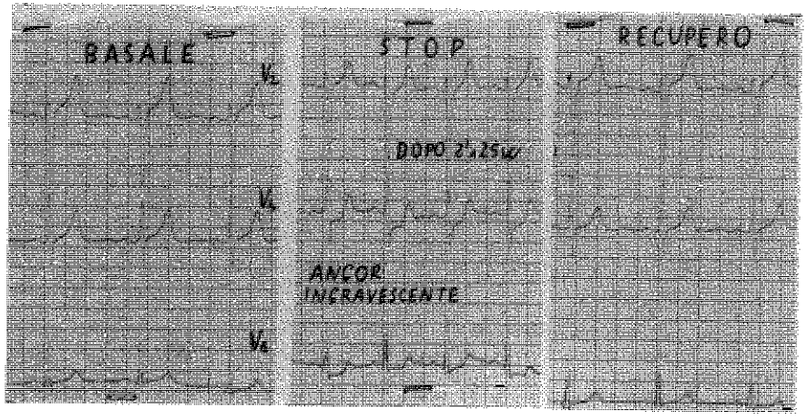


FIG. 10 - PAZIENTE S.S. - ETÀ 63 - SESSO M - QUESITO DIAGNOSTICO: A.P. DA SFORZO - F. . DI RISCHIO: DIABETE, IPERTENSIONE, EX-FUMATORE - data 2/2/1985

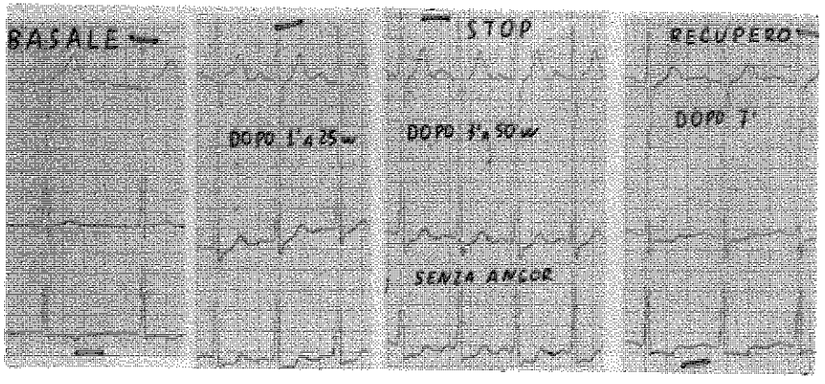


FIG. 11 - SINTESI REPERTI ESAME ANGIOGRAFICO ED EMODINAMICO ESEGUITO PRESSO LA CLINICA MEDICA 2ª - UNIVERSITÀ DI PISA.

Ventricolografia biplana: cavità di volume modicamente aumentato. Ipocinesia settale; ipocinesia e rilasciamento precoce antero-laterale; acinesia postero-basale.

Coronarografia selettiva sinistra: tronco comune breve, indenne da lesioni. Stenosi del 75% alla metà prossimale di un ramo intermedio di grosso calibro. Stenosi maggiore del 90% al 1/3 medio della discendente anteriore, che coinvolge l'origine del II ramo settale. I tratti post-stenotici di discendente anteriore e ramo intermedio appaiono di buon calibro e profilo regolare.

Coronarografia selettiva destra: coronaria destra di tipo dominante, con irregolarità di profilo al 1/3 prossimale e medio ed occlusione all'inizio del 1/3 distale. Il 1/3 distale del vaso con la discendente posteriore si visualizzano per circolo collaterale intra-ed intercoronarico.

Pressioni sinistre:	aortica	180/80
	ventricolare	180/12

Conclusioni: malattia coronarica bivascolare in soggetto con modesta compromissione della funzione ventricolare sinistra. Appare tecnicamente possibile intervento di rivascolarizzazione chirurgica su discendente anteriore e ramo intermedio.

IL RESPONSABILE DELL'EMODINAMICA
Prof. M. Marzilli

Le alterazioni ischemiche del tratto ST possono comparire anche nella fase di recupero del test fa sforzo. Interrotta la prova, infatti, si continua a far pedalare il paziente per 3 senza carico, registrando l'ECG ogni minuto per 7-10'.

- Si ritiene negativo il Test da sforzo quando:

1) il dolore precordiale che ha fatto porre l'indicazione alla prova non si è manifestato durante lo sforzo e l'ECG non ha mostrato modificazioni durante la prova.

2) Le modificazioni atipiche presenti all'ECG di base, scompaiono durente lo sforzo e il soggetto in esame non riferisce alcuna sintomatologia anginosa con l'incremento dello sforzo,

3) la sintomatologia atipica viene a manifestarsi solo in parte durante lo sforzo, mentre l'ECG rimane normale e non si hanno modificazioni di altri parametri.

Tuttavia l'esperienza dei vari laboratori di ergometria ha dimostrato

che non è prudente ritenere negativo per insufficienza coronarica un test da sforzo negativo in un soggetto che si è presentato alla prima visita con sintomatologia anginosa tipica e che abbia un'età superiore a 40 anni.

G) LIMITI DELLA PROVA DA SFORZO

I limiti della prova da sforzo possono essere riassunti nel modo seguente:

- Scarsa attitudine del paziente a pedalare.
- Scarsa utilità del test nell'angina instabile.
- Presenza di falsi positivi (specie nelle donne).
- Presenza di falsi negativi.
- Presenza di disturbi della conduzione intraventricolare nell'ECG di base.
- Anomalie della fase di ripolarizzazione ventricolare indotte da farmaci (digitale, chinidina, ecc.).
- Anomalie elettrolitiche.

Problema dei falsi positivi e negativi. Falsi positivi sono i pazienti con coronarografia normale e test ergometrico patologico.

Falsi negativi sono i pazienti con coronarografia patologica e test da sforzo negativo.

La percentuale dei falsi positivi ammonterebbe a circa il 10-20% nel sesso maschile ed intorno al 40% o anche più, a seconda degli autori, nel sesso femminile. Se ne deduce che l'elettrocardiografia da sforzo nella donna rappresenta ancora oggi uno dei capitoli più discussi dell'ergometria. Le ragioni dell'alta incidenza di falsi positivi nel sesso femminile non sono chiare.

Alcuni autori (Bruce e coll.) hanno supposto che la depressione del tratto ST durante lo sforzo, nelle donne di mezza età può in parte essere dovuta ai più bassi livelli di ematocrito e al minor numero di globuli rossi. Inoltre successive osservazioni (Bruce e Kusumi) hanno rilevato più alte resistenze polmonari e sistematiche nelle donne asintomatiche di mezza età che presentano depressione del tratto ST dopo sforzo.

Uso di estroprogestinici. È noto che gli estrogeni hanno una struttura chimica simile alla digitale ed è, quindi, teoricamente concepibile che anch'essi come la digitale possono essere parzialmente responsabili di falsi positivi.

Altre ragioni possono essere schematicamente:

- l'ipersimpaticotonia,

- l'astenia neuro-circolatoria molto più frequente nelle donne,
- l'iperventilazione provocata dall'esercizio muscolare.

Tutto questo non deve, però, scoraggiare dall'eseguire prove da sforzo nelle donne. È dimostrato infatti che nelle pazienti con sintomatologia anginosa tipica, specie se in climaterio, l'incidenza di falsi positivi è del tutto sovrapponibile a quella degli uomini.

Esiste un'altra metodica incruenta capace di ridurre l'incidenza di falsi positivi e falsi negativi?

La risposta è affertativa ed è rappresentata dalla scintigrafia miocardica da sforzo.

In uno studio eseguito nel'82 presso il Centro De Gasperi dell'Ospedale di Niguarda a Milano (Dott. Inglese) con Tallio 201 si è visto che questo radioisotopo corregge i falsi positivi dell'elettrocardiografia da sforzo ma soprattutto corregge i falsi negativi.

Gli inconvenienti di tale metodica sono costituiti dall'irradiazione al paziente, dall'elevato costo delle apparecchiature e dalla necessità di personale altamente specializzato. Ne deriva la necessità di usarla solo in casi selezionati.

H) CONCLUSIONI

Per concludere un cenno a parte va fatto su quei parametri del test da sforzo, che anche se in modo approssimativo, ci permettono secondo i vari A.A. di esprimere un giudizio sulla gravità e sull'entità della compromissione coronarica.

Si può in sintesi affermare che:

1) Se i segni d'ischemia sono comparsi a un grado di sforzo vicino alla frequenza cardiaca teorica massima e sono limitati a poche derivazioni, l'insufficienza coronarica è poco diffusa ed è controllabile con la terapia medica.

2) Se i segni elettrocardiografici di ischemia, accompagnati o meno da dolore, compaiono a un livello medio di frequenza e di sforzo, si può sospettare una coronaropatia di media gravità, in cui è doveroso tentare prima la terapia medica a dosi piene e poi porre l'indicazione alla coronarografia.

3) Se compaiono alterazioni ecgrafiche gravi a sforzi medi (50-70 Watts) anche in presenza di anamnesi dubbia, associate a comportamento anomalo della frequenza cardiaca e/o della pressione arteriosa, va sospettata una lesione di più vasi coronarici e porta l'indicazione alla coronarografia.

4) la registrazione precoce di segni ecgrafici di ischemia, dopo lieve incremento del carico (25-50 Watts), diffusi a varie derivazioni, con lenta scomparsa delle stesse alterazioni durante la fase di recupero, è suggestiva per gravi lesioni delle arterie coronariche e pertanto l'indicazione alla coronarograifa è imperativa e urgente, in vista di bay-pass aorto coronarico.

BIBLIOGRAFIA

1. E. Braunwald: *Tratto di Medicina cardiovascolare.* Edizione Piccin 1985
2. G. Iacobellis: *Prove da sforzo in Cardiologia.* E.U.S. 1981
3. Rulli - Boccardi: *Elettrocardiografia da sforzo* Edizioni Pozzi 1982
4. C. Frondini e Al.: *Malattia anginosa.* Aggiornamento del Medico 4/4/83
5. E. Inglese: *La scintigrafia miocardica nella diagnosi della cardiopatia ischemica. Corso di aggiornamento sulle metodiche diagnostiche non invasive in Cardiologia.* Milano, ottobre 1982.
6. F. Basile: *Metodiche diagnostiche non invasive in Cardiologia: Ergometria.* Convegno organizzato dall'A.N.M.C.O. (sez. di Basilicata) e dal Servizio di Cardiologia dell'Ospedale di Policoro. Policoro, 7/6/85.

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

IL VCG NELL'INFARTO INFERIORE ASSOCIATO A EMIBLOCCO ANTERIORE SINISTRO

La diagnosi di necrosi inferiore (I.INF.) in presenza di emiblocco anteriore sinistro (EAS) è meno agevole e non sicura qualora si disponga solo di derivazioni elettrocardiografiche.

Queste - infatti - esprimendo il voltaggio in funzione del tempo, danno informazioni limitate che consentono una diagnosi sospetta di necrosi inferiore associata a EAS, specialmente in caso di infarto miocardico pregresso, silente o misconosciuto.

Il vettorcardiogramma (VCG) - invece - fornisce informazioni più ampie dal momento che esprime valori elettrici non solo in funzione del tempo, ma anche dello spazio.

L'associazione I.INF. - EAS determina alterazioni del campo elettrico cardiaco, che risultano dal sommarsi degli effetti di ciascuna entità morbosa nei confronti del processo di attivazione ventricolare e sono responsabili di un quadro elettro-vettorcadiografico caratteristico.

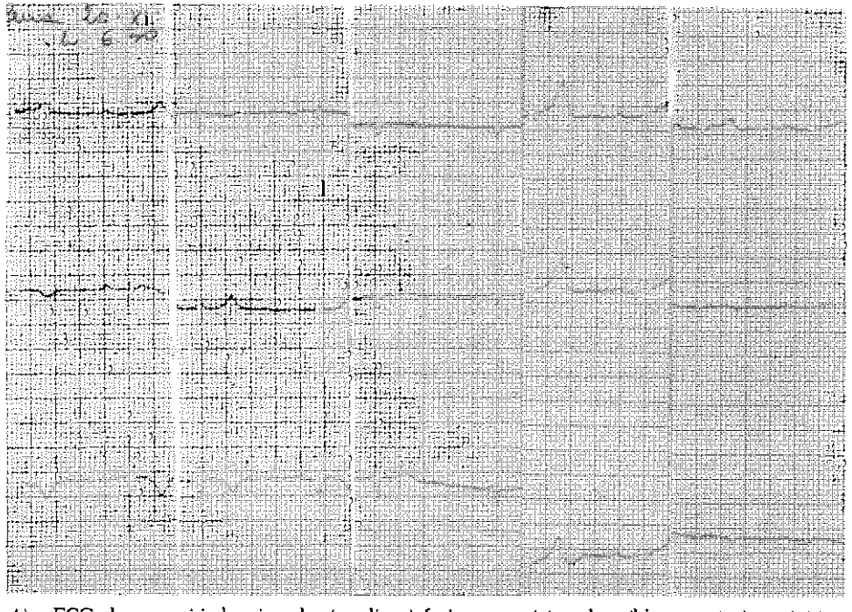
L'ansa QRS conserva la caratteristica rotazione antioraria, lo spostamento del vettore medio nel piano frontale (PF), ma perde le forze elettriche iniziali dirette in basso, caratteristiche dell'EAS.

La branca efferente dell'ansa QRS - infatti - si dirige verso il IV quadrante ruotando in senso orario e - giunta al punto di massima estensione a sinistra (circa 40 ms) - devia bruscamente verso l'alto e a destra inscrivendosi in senso antiorario.

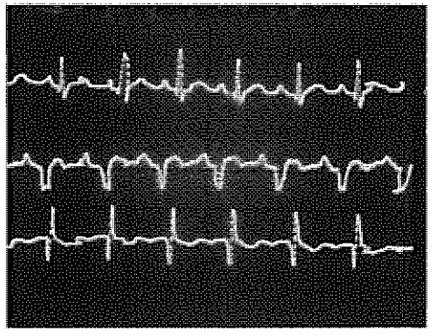
Si ha - così - una combinazione delle alterazioni della branca efferente - caratteristiche della necrosi inferiore - e delle modificazioni - proprie delle turbe di conduzione emifascicolare - della branca afferente (vettori medi e terminali), rendendo possibile, certa e più agevole la diagnosi di I.INF.-EAS.

A questo scopo ci è parso utile presentare due casi in grado di dimostrare come l'indagine vc grafica migliori l'accuratezza diagnostica in caso di informazioni ecgrafiche limitate ed insufficienti, specialmente se l'infarto è misconosciuto o silente come nel 2° caso.

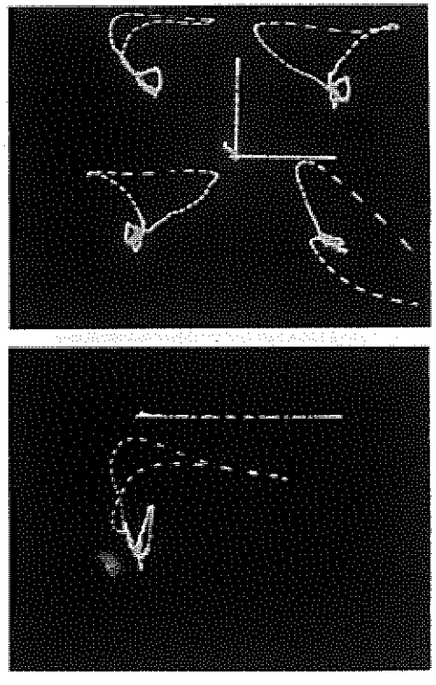
CASO N° 1
- D.T. di a. 61, ex impiegato, ex fumatore - Tbc polmonare a 20 anni
I M A: CPK picco 1146 U. CK-MB picco 135 U.



A) - ECG da necrosi-ischemia subepicardica inferiore associata ad emiblocco anteriore sinistro.



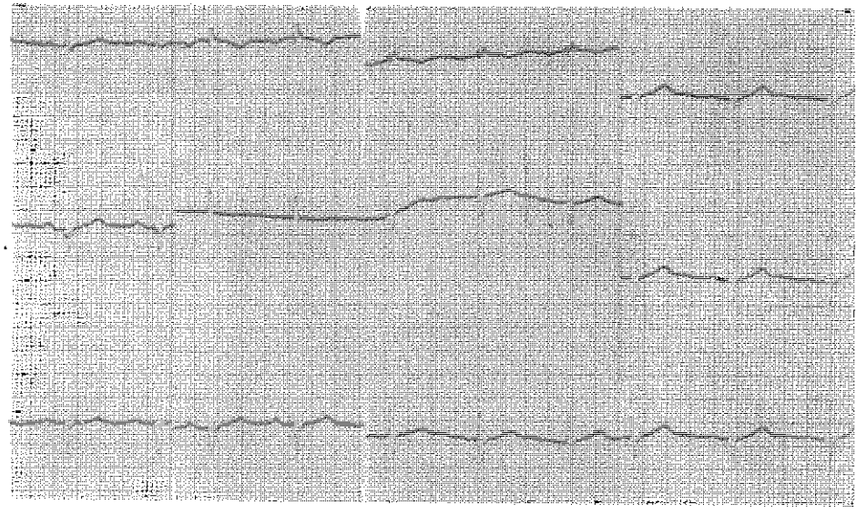
CASO N° 1-B
ECG di FRANK: Rapporto Q/R_y = 4 (» 0,25)
Sec. SOTOBOTA ed altri la sensibilità di questo criterio sarebbe del 77,2% e la specificità del 99,4%.



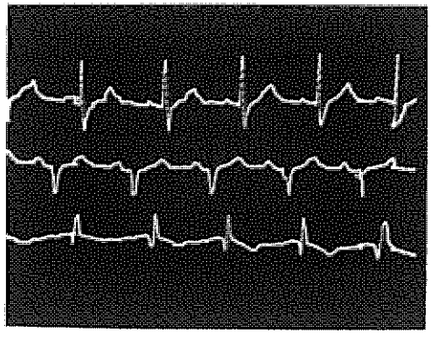
CASO N° 1 - C
VCG da *necrosi-ischemia inferiore* (Vettori 0,01-0,02 +65°; branca efferente superoposta all'asse delle X + 30° fino a 40 ms e con iscrizione oraria) e da *E.A.S.* (branca afferente-vettore medio-terminale-superoposta alla branca efferente con iscrizione antioraria; rallentamento terminale) nel piano frontale e sagittale.

CASO N° 1 - D
Diagnosi elettro-vettorcardio-grafica
Infarto miocardico inferiore associato a E.A.S. con *positività* dei criteri clinici ed enzimatici.

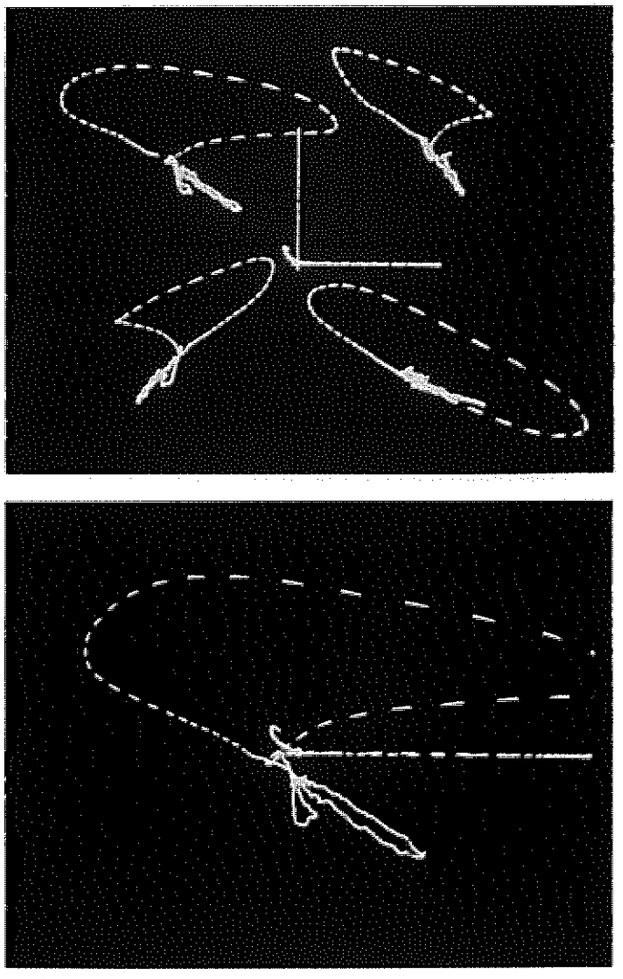
CASO N° 2
P.P. di a. 71, calzolaio, ex fumatore
Broncopneumopatia cronica enfisematosa severa. Anamnesi negativa per cardiopatia ischemica o per dolore toracico anche «atipico»



A) - ECG da IAS; turbe minori di conduzione intraventricolare dx; emiblocco anteriore sinsitro; *sospetta* necrosi inferiore

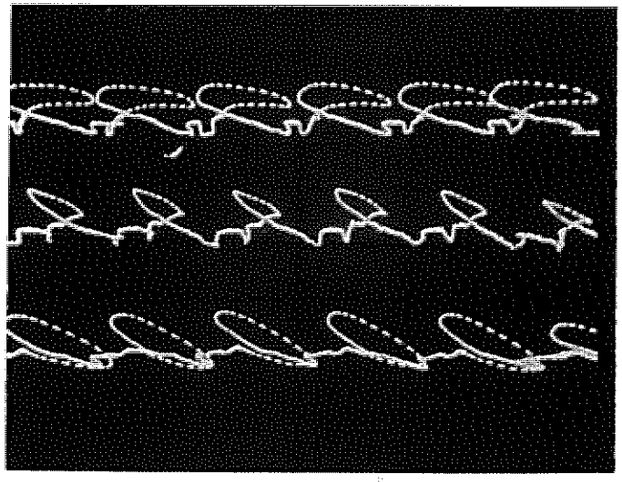


CASO N° 2 - B
ECG di Franck Rapporto $Q/R_y = 4$ (›0,25)



CASO N° 2 - C
VCG da necrosi inferiore (vettori iniziali diretti subito a sinistra; branca efferente superoposta all'asse delle X con rotazione oraria;) da E A S (branca afferente superoposta alla branca efferente con rotazione antioraria); da turbe di conduzione intrav. dx (rallentamento terminale) nel PF e nel PS.

CASO N° 2 - D
Diagnosi elettro-vettorcardiografia pregresso infarto miocardico inferiore misconosciuto e silente - Associato a emiblocco anteriore sinistro e a turbe minori di conduzione intraventricolare dx.



CONCLUSIONI

Lo studio elettro-vettorcardiografico dei casi presentati dimostra la complementarietà e la superiorità del VCG sull'ECG anche nella diagnosi di I.INF.- E A S perchè i criteri diagnostici vegrafici di ciascuna entità morbosa conservano la loro specificità senza mascherare le conseguenze elettriche.

Il riconoscimento delle necrosi inferiore è reso possibile dalla perdita di forze iniziali dirette in basso che - invece - si sviluppano bruscamente a sinistra con senso orario di rotazione a 40 ms nel piano frontale.

L'EAS conserva il senso di rotazione anti-orario sempre nel piano frontale - della porzione medio-terminale dell'ansa QRS - a partire da 40 ms in poi - con branca afferente superiore a quella efferente e giacente prevalentemente nel IV quadrante.

I due casi presentati dimostrano che la vcgrafia è in grado - in certi casi - di indicare la diagnosi con maggiore precocità e sicurezza della ecgrafia scalare, in situazioni cliniche che questa appare meno idonea a chiarire - come quella dell'I.INF.- EAS. Rappresentano - inoltre - la prova e l'esempio del nostro convincimento che l'indagine vcgrafia può validamente integrare e chiarire quella ecgrafica e - in certi casi - superarne la capacità diagnostica.

Pertanto questi due metodi di esplorazione devono procedere parallelamente al fine di una più perfetta conoscenza dell'attività elettrica del cuore in condizioni normali e patologiche.

BIBLIOGRAFIA

1) E. Piccolo: *Elettrocardiografia e vettorcardiograia* Piccin Ed. Padova; 1981
2) P. Mottironi ed altri: *Sesibilità e specificità dei criteri vettorcadiografici di necrosi diaframmatica.* ATTI XLIV Cong. SIC. 1983.
3) M. Grazzini ed altri: *L'infarto diaframmatico associato a disturbi della conduzione emifascicolare sinistra: uno studio vettorcadiografico.* ATTI VII Congr. ANMCO, 1976.
4) J.F. PORUNTZ ed altri: *Le vectocardiogramme dans l'infarctus inferieur associè au bloc de branche gauche.* Arch. Mal. Coeur, 78, 233-239; 1985.
5) F. Fantini: *Vettorcardiografia clinica.* SEU Ed. Roma, 1974.
6) E. Di Paolo ed altri: *Contributo della vettorcardiografia alla diagnosi precoce di necrosi dorsale.* Card. Prat. vol. XXII, 4, 281-285; 1971.

F. SISTO, F. ALFANO, M. ELIGIATO, A. RIZZO
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo - Potenza
Servizio di Terapia Intensiva Cardiologica
Elettrofisiologia e Cardiostimolazione

FLECAINIDE ACETATO: VALUTAZIONE ELETTROFISIOLOGICA

RIASSUNTO

Allo scopo di valutare gli effetti elettrofisiologici nell'uomo della Flecainide Acetato (F.), nuovo farmaco antiaritmico della classe Ic con proprietà anestetiche locali, attivo anche per os, 15 pazienti (pz) (8 M e 7 F, età 59 ± 12 anni) sono stati sottoposti a studio elettrofisiologico intracavitario, di base e a distanza di almeno 15 min. dalla somministrazione di 1 mg/Kg/p.c. e.v. in 5 min. del farmaco. Dei 15 pz 7 erano risultati esenti da disturbi della eccito-conduzione, 2 pz erano affetti da malattia del nodo del seno, 2 pz da blocco A-V di I grado, 4 pz da blocco di branca di cui 1 con intervallo H-V patologico. Significativa è stata dopo F. la variazione degli intervalli A-H (da 89 ± 45 msec a 110 ± 40 msec, $p < 0,05$) e H-V (da 45 ± 12 msec a 57 ± 15msec, $p < 0,01$) della durata del QRS (da 95 ± 22 msec a 120 ± 31 msec, $p < 0,02$) e del PRF del nodo A-V (da 406 ± 41 msec a 446 ± 70 msec, $p < 0,05$). Non significative le variazioni degli altri parametri elettrofisioligici testati: ciclo sinusale medio, intervallo P-A, Q-Tc, tempo di

recupero del nodo del seno corretto, tempo di conduzione seno-atriale, punto Luciani-Wenchebak, PRE e PRF dell'atrio, PRE del nodo A-V, PRE e PRF ventricolari. L'infusione di F. non è stata seguita da effetti indesiderati.

I nostri dati confermano la collocazione della F. nella classe Ic dei farmaci antiaritmici. La F. non influenza significativamente la funzionalità sinusale e la conduzione intraatriale destra. La F., per i suoi effetti sulla conduzione intranodale ed intraventricolare, trova indicazione nel trattamento sia delle aritmie ventricolari che delle aritmie sopraventricolari da rientro intranodale. La F. deve essere usata con cautela nei soggetti con severe turbe della conduzione intranodale ed intraventricolare.

INTRODUZIONE

La Flecainide Acetato è un nuovo farmaco antiaritmico con proprietà anestetiche locali, attivo anche per via orale, dotato di notevole efficacia nel trattamento di aritmie sia ventricolari che sopraventricolari. La sua lunga emivita plasmatica (14-20 ore) (1) permette una duplice somministrazione giornaliera per via orale con mantenimento di livelli plasmatici efficaci.

Recenti studi clinici (2-3-4-5) hanno evidenziato dopo Flecainide per os una riduzione delle extrasistoli ventricolari superiore al 90% in circa l'80% dei pazienti ed una soppressione delle tachicardie ventricolari (5-9) superiore all'80% in circa l'83% dei pazienti.

Infusioni di 1-2 mg/Kg/p.c. di Flecainide (6-7-8) hanno determinato il medesimo livello di soppressione (90%) in una percentuale leggermente superiore di pazienti (85%) con aritmie ventricolari rispetto alla forma orale; in alcuni pazienti le extrasistoli ventricolari sono state completamente abolite (6).

Gli studi comparativi effettuati sono stati pochi, comunque la Flecainide si è dimostrata più efficace della Chinidina (10) e forse più efficace della Disopiramide (11), della Mexiletina (11), della Tocainide (11) e del Propafenone (11) nel sopprimere le extrasistoli ventricolari.

La Flecainide è stata altresì utilizzata con successo in pazienti con aritmie sopraventricolari da via accessoria: la tachicardia da rientro è stata interrotta nell'85-90% dei casi (12-13).

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di contribuire alla valutazione elettrofisiologica della Flecainide, dotata di caratteristiche peculiari nell'ambito della classe I dei farmaci antiaritmici (14).

MATERIALE E METODO

Lo studio è stato condotto su un gruppo di 15 pazienti (8 maschi e 7 femmine, età media 59 ± 12 anni), dei quali 7 erano risultati esenti da disturbi della eccito-conduzione, 2 affetti da malattia del nodo del seno, 2 da blocco A-V di I grado, 4 da blocco di branca di cui 1 con intervallo H-V patologico.

Tutti i pazienti al momento dello studio erano in ritmo sinusale e sono stati sottoposti allo studio previo informato consenso.

Per lo studio elettrofisiologico, eseguito secondo la tecnica di Sherlag (15) e Damato (16), sono stati utilizzati per ciascun paziente 3 cateteri USCI 6F, 2 bipolari e 1 quadripolare, tutti con distanza interelettrodica di 1 cm.

Per la registrazione dei potenziali intracavitari, insieme a quella delle derivazioni elettrocardiografiche di superficie, è stato utilizzato il poligrafo H.P. mod. 78309A.

Per la stimolazione atriale e ventricolare è stato impiegato lo stimolatore programmabile Jansen mod. SV 2.

I parametri elettrofisiologici sono stati valutati in condizioni basali e a distanza di almeno 15 minuti dalla fine dell'infusione per via endovenosa di 1 mg/Kg/p.c. di Flecainide acetato in 5 minuti.

La valutazione statistica dei risultati è stata effettuata con il test di Student per dati appaiati.

RISULTATI

I risultati, espressi con media ± deviazione standard, sono riportati nella tabella I.

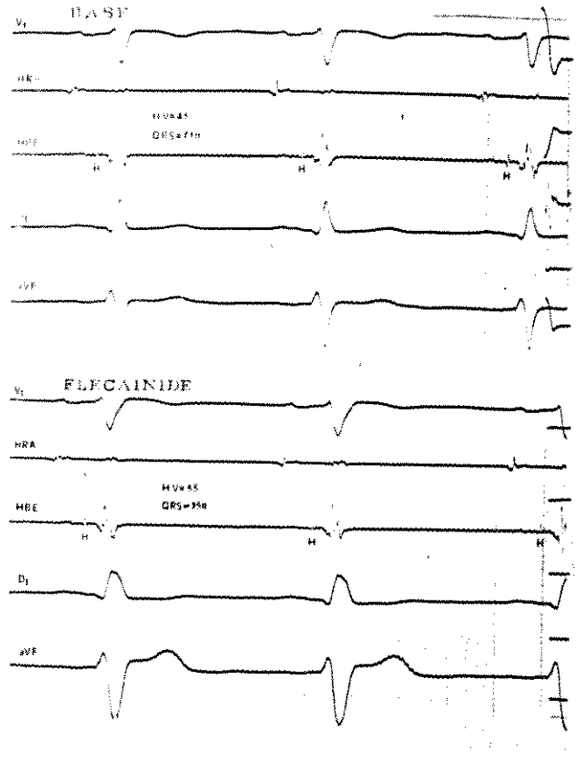
	base	Flecainide	
LCSM	855 ± 71	812 ± 166	N.S.
TRNSc	416 ± 126	335 ± 274	N.S.
TCSA	217 ± 41	239 ± 65	N.S.
P-A	35 ± 5	38 ± 3	N.S.
PRE atrio	220 ± 32	224 ± 26	N.S.
PRF atrio	251 ± 42	252 ± 28	N.S.
A - H	89 ± 45	110 ± 40	p 0,05
PRE NAV	246 ± 15	253 ± 13	N.S.
PRF NAV	406 ± 41	446 ± 70	p< 0,05
P.W.	154 ± 21	148 ± 22	N.S.
H - V	45 ± 12	57 ± 20	p< 0,01
QRS	95 ± 22	120 ± 31	p< 0,02
J - T	290 ± 21	298 ± 28	N.S.
Q - Tc	410 ± 26	418 ± 36	N.S.
PRE ventr.	196 ± 80	210 ± 11	N.S.
PRF ventr.	212 ± 13	222 ± 164	N.S.

LCSM = lunghezza ciclo sinusale medio; TRNSc = tempo di recupero del nodo del seno corretto; TCSA = tempo di conduzione seno-atriale; PRE = periodo refrattario effettivo; PRF = periodo refrattario funzionale; NAV = nodo atrio-ventricolare; P.W. = punto Luciani-Wenckebach; tutti i valori sono espressi in msec.

Dopo Flecainide sono risultati significativamente allungati gli intervalli A-H (da 89 ± 45 msec a 110 ± 40 msec, p< 0,05) e H-V (da 45 ± 12 msec a 57 ± 15 msec, p<0,01), la durata del QRS (da 95 ± 22 msec a 120 ± 31 msec, p<0,02) e il PRF del nodo A-V (da 406 ± 41 msec a 446 ± 70 msec, p<0,05).

Il farmaco non ha influenzato in maniera staticamente significativa i restanti parametri elettrofisiologici testati. (Fig. 1)

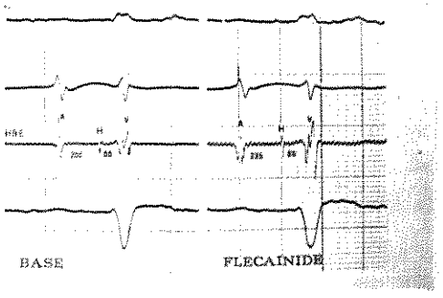
FIG. 1 - MODIFICAZIONI INDOTTE DALLA FLECAINIDE SUI TEMPI DI CONDUZIONE INTRACAVITARI.



V1-D1-aVF = derivazioni elettrocardiografiche di superfice; HRA = eleltrogramma Intracavitario destro alto; HBE = elettrogramma hisiano; H = deflessone hisiana.

Dei 14 pazienti della nostra casistica che presentavano un intervallo H-V normale di base, 10 pazienti dopo Flecainide mostravano un intervallo H-V patologico e nell'unico paziente con intervallo H-V patologico di base la Flecainide ha determinato un allungamento superiore al 40% (da 60 a 85 msec). (Fig. 2)

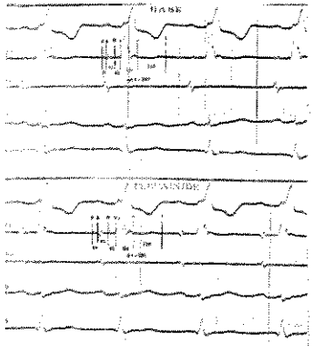
FIG. 2 - PER LA SPIEGAZIONE VEDI TESTO



HBE = elettrogramma hisiano; H = deflessione hisiana

Da notare altresì che l'allungamento dell'intervallo Q-T è avvenuto tutto a spese della durata del QRS, in quanto l'intervallo J-T, espressione della ripolarizzazione ventricolare, è rimasto costante (Fig. 3).

FIG. 3 - PER LA SPIEGAZIONE VEDI TESTO



V1-D1-D2 = derivazioni elettrocardiografiche di superficie; HBE elettrogramma hisiano; HRA = elettrogramma intracavitario destro alto; H = deflessione hisiana.

La Flecainide, quindi, esplica la sua azione depressiva prevalentemente, se non esclusivamente, sulla durata della depolarizzazione (espressa dagli intervalli di conduzione intracavitari), piú che sulla fase di ripolarizzazione ventricolare (espressa dall'intervallo J-T e dai periodi refrattari).

CONCLUSIONI

Sulla scorta dei nostri risultati e in accordo con i dati in letteratura (17-18), si può concludere che:

1) Sulla base dell'effetto depressore particolarmente marcato sui tempi di conduzione intracavitari, paragonato al minor effetto depressore sulla durata della ripolarizzazione, i nostri dati confermano la collocazione della Flecainide nella classe Ic dei farmaci antiaritmici (19).
2) La Flecainide non influenza significativamente la funzione sinusale e la conduzione intraatriale destra.
3) Per i suoi effetti elettrofisiologici prevalenti a carico del sistema His-Purkinje e del nodo A-V, la Flecainide è indicata nel trattamento sia delle aritmie ventricolari che delle aritmie sopraventricolari, soprattutto da rientro intranodale.
4) Benchè in nessun paziente della nostra casistica si siano verificati episodi di bradicardia estrema, blocco seno-atriale, prolungata asistolia post-pacing atriale, blocco A-V di 2° o 3° grado o comparsa di turbe aggiuntive della conduzione, anche nei pazienti con malattia del nodo del seno e blocco di branca (da riferirsi verosimilmente al basso dosaggio del farmaco utilizzato), dati in lettura dimostranti la comparsa o progressione di gradi avanzanti di blocco A-V dopo Flacainide, impongono cautela nell'uso del farmaco nei soggetti con severe turbe della conduzione intranodale e intraventricolare, soprattutto quando la funzionalità ventricolare sinistra è compromessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Conard C.J., Ober R.E.: *Metabolism of flecainide.* Am. J. Cardiol. 53, 41B, 1984.
2. Bass O., Angehrn X., Condreau R., Fisher E., Moret P., Noseda G.: *Flecainide in the treatment of refractory complex ventricular arrhythmias.* Eur. Heart J. 5 (suppl. B), 113, 1984.

3. Facchini M., Bonazzi O., Varisco T., Zuanetti G., Scwartz P.J.: *Acute oral drug testing in chronic ventricular arrhythmias: effect of flecainide.* Eur. Heart J. 5(suppl. B), 118, 1984.
4. Granrud G., Krejct J., Coyne T., Hodges M.: *Sustained elimination of ventricular arrhythmias during cronic flecainide dosing.* Circulation 64 (Suppl. IV), 316, 1981
5. Lee G., Lui H.K., Stobbe D., Ogata C., Erza A.: *Efficacy of flcainide in patients with serious ventricular dysrhythmias unresponsive to conventional oral antiarrhythimic agents.* Clin. Res. 31, 199A, 1983.
6. Abitol H., Califano J.E., Abate C.: *Use of flecainide acetate in the treatment of premature ventricular contractions.* Am. Heart J. 105, 227, 1983.
7. Campbell R.W.F., Henderson A., Bryson L.G., Reid D.S., Sheridan D.J., Rawlins M.D.: *Intravenous flecainide acetate.* Eur. Heart J. 5 (suppl. B), 117, 1984.
8. Hoback J., Hodges M., Francis G.S.: *Flecainide (R 818), a new antiarrhythmic agent: effect on ventricular premature beats.* Circulation 58, 246, 1978.
9. Hug C., Koliopoulos N., Tardy C., Errera J., Puech P.: *Study of flecainide in the treatment of ventricular arrhythmias.* Ann. Cardiol. Angeol. 32, 161, 1983.
10. Marganroth J., Panidis L., Lee G., Lui H., Mason D., Oshrain C.: *Flecainide versus quinidine for treatment of chronic ventricular arrhythmias.* A multicenter clinical trial. Circulation 67, 1117, 1983.
11. Schwartz P.J., Facchini, M. Bonazzi O., Cuspidi G., Priori S., Varisco T., Zuanetti G.: *Valutazione della flecainide nella terapia delle aritmie ventricolari croniche con il metodo del carico orale acuto.* Giorn. Ital. Cardiol. 15, 273, 1985.
12. Hellestrand K.J., Nathan A.W., Bexton R.S., Roworth A., Spurell J., Camm A.J.: *Cardiac electrophysiologic effects of flecainide acetato for paroxysmal reentrant junctional tachycardias.* Am. J. Cardiol. 51, 770, 1983.
13. Bexton R.S., Hellestrand K.J., Nathan A.W.: *A comparison of the antiarrhythmic effects on AV junctional reentrant tachycardia of oral or intravenous flecainide acetate.* Eur. Heart J. 4,92,1983.
14. Vaughan Williams E.M.: *Classification of antiarrhythmic drugs.* In: Sandoz E., Fleused-Jansen E., Olesen K.H. (eds.): *Symposium on cardiac arrhythmias.* Pag. 449, AB Astra, Sodertalje, Svezia, 1970.
15. Sherlag B.J., Lau S.H., Helfant R.H., Berkowitz W.D., Stein E., Damato A.N.: *Catheter technique for recording His bundle activity in man.* Circulation 39,13, 1969.

16. Damato A.N., Lau S.H., Helfant R.H., Berkowitz W.D., Stein E., Cohen S.I.: *Study of atrio-ventricular conduction in man using enectrode catheter recordings of His bundle activity.* Circulation 29, 287, 1969.
17. Ellestrand J.K., Bexton R.S., Nathan A.W., Spurrel R.A.J., Camm A.J.: *Acute electrophysiological effects of flecainide acetate on cardiac conduction and refractorines in man.* Br. Heart. J. 48, 140, 1982.
18. Seipel A. Abendroth R.R., Breithardt G.: *Electrophysiological effects of flecainide (R 818) in man.* Circulation 62, 153, 1980.
19. Vaughan Williams E.M.: *Subgroup of class I antiarrhythmic drugs.* Eur. Heart J. 5, 96, 1984.

S. NICOLETTI, C. FRAGASSO,
T. GULLÀ OLIVERI, F. DIMONA*, G. GIOCOLI
Scuola Autonoma di Ostetricia - Matera (Direttore: Prof. G. GIOCOLI)
**Servizio di Anestesia e Rianimazione - Ospedale di Matera*
(Primario: Prof. C. D'AURIA)

IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA: INDAGINE RETROSPETTIVA NEL QUINQUENNIO 1981-1985 NELL'OSPEDALE DI MATERA

L'ipertensione in gravidanza rappresenta un evento patologico, che isolatamente od in associazione ad altri sintomi, comporta un elevato rischio di complicanze materno-fetali.

Le dizioni usate, quali «tossiemia gravidica», «pre-eclampsia» (scuola anglosassone), «nefropatia gravidica» (scuola francese), «gestosi» (scuola tedesca ed italiana), «disgravidia» (scuola iberica), «malattia del terzo trimestre di gravidanza», ecc., indicano le notevoli difficoltà a comprendere situazioni patologiche diverse e non sempre distinguibili sul piano clinico.

Con i termini di «tossiemia» e di «gestosi» (1) («gestose»: vocabolo derivato dalla contrazione della parola tedesca «gestationstoxikose») si volle indicare che a monte degli eventi patologici erano presenti tossine circolanti. La mancata identificazione di questi supposti agenti tossici, non concludendo il discorso sulla genesi di queste forme, non ha indotto alcun sostanziale mutamento della terminologia, la quale è stata per lungo tempo utilizzata.

Alcuni Autori (2,3), già diverso tempo addietro, ritenevano più corretto il termine di «sindrome ipertensiva in gravidanza», volendo così

sottolineare l'importanza di questo segno clinico complicante la gestazione.

Anche il problema dell'inquadramento nosografico (4) è molto controverso e confuso. Alcune classificazioni utilizzavano contemporaneamente criteri anatomoclinici e sintomatologici; altre comprendevano forme patologiche della gravida, come l'iperemesi, non riconducibili agli eventi nefrovascolari legati all'ipertensione. Ulteriori classificazioni si sono basate sulla sintomatologia, per cui sono stati, tra i tanti, utilizzati i criteri classificativi della gestosi sulla base degli edemi, della proteinuria e dell'ipertensione (EPH gestosi) (5).

Il Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi (1972) (6) ha introdotto una classificazione, ripresa e modificata successivamente da Gant e Worley (7) (1980) (Tab. 1), che considera l'aspetto fondamentale della problematica e cioè, l'ipertensione in gravidanza. Pur potendosi ritenere tale classificazione non esente da critiche, essa appare semplice e di facile applicazione.

TAB. 1 - CLASSIFICAZIONE DELLA IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA SECONDO GANT E WORLEY (1980) - WORLEY 1982.

A) IPERTENSIONE INDOTTA DALLA GRAVIDANZA
1. Pre-eclampsia
   - moderata (pressione arteriosa compresa tra 140/85 e 160/110)
   - grave (pressione arteriosa superiore a 160/110 o proteinuria oltre i 5 gr. 24 ore)
2. Eclampsia

B) IPERTENSIONE CRONICA PRECEDENTE LA GRAVIDANZA
(tutte le forme ipertensive primitive e secondarie)

C) IPERTENSIONE CRONICA CON IPERTENSIONE SOVRAPPOSTA INDOTTA DALLA GRAVIDANZA
1. Pre-eclampsia sovrapposta (aumenti pressori oltre i 30 mmHg per la sistolica, 15 per la diastolica e 20 per PAM; edemi, proteinuria, oliguria alterazioni emocoagulative).
2. Eclampsia sovrapposta

D) IPERTENSIONE TRANSITORIA
(comparsa tardiva od in puerperio)

A questo criterio classificativo ci siamo rifatti nello studio retrospettivo dei casi di gravide ricoverate nell'Ospedale di Matera nel quinquennio 1981-1985 è risultate affette da ipertensione. Sono state riconosciute 50 pazienti con ipertensione in gravidanza, la cui appartenenza a ciascun gruppo della classificazione soprariportata (Tab. 1) viene illustrata nella Tab. 2.

TAB. 2 - SUDDIVISIONE DEI CASI D'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA SECONDO LA CLASSIFICAZIONE DI GANT E WORLEY NEL QUINQUENNIO 1981-1985 PRESSO LA DIVISIONE DI OSTETRICIA DELL'OSPEDALE DI MATERA.

TIPO DI PATOLOGIA IPERTENSIVA	N. CASI
A) IPERTENSIONE INDOTTA DALLA GRAVIDANZA	
1. Pre-eclampia	
- moderata	27
- grave	15
2. Eclampsia	2
B) IPERTENSIONE CRONICA PRECEDENTE LA GRAVIDANZA	1
C) IPERTENSIONE CRONICA CON IPERTENSIONE SOVRAPPOSTA INDOTTA DALLA GRAVIDANZA	
1. Pre-eclampsia sovrapposta	2
2. Eclampsia	0
D) IPERTENSIONE TARDIVA O TRANSITORIA	3
TOTALE	50

Abbiamo esaminato i casi sotto il profilo epidemiologico, diagnostico e prognostico, ed in relazione alle modalità del parto.

Dal punto di vista epidemiologico si è avuta una incidenza percentuale delle ipertensioni, su 4146 parti avvenuti nell'Ospedale di Matera (1981-1985), pari all'1,20%. La forma eclamptica ha inciso per lo 0,04% sui parti e per il 4% sulle ipertensioni (Tab. 3). Si sono avute 5 gravidanze gemellari (10%) e 46 parti con la nascita di 51 feti, in quanto sulle 50 gravide ipertese, due hanno preferito interrompere la gravidanza ed altre due hanno partorito in altro ambiente, poichè dimesse ancora gravide, non sono più tornate presso il nostro Istituto.

In rapporto alla parità abbiamo registrato una eguale suddivisione tra primipare (50%) ed ipertese con una gravidanza precedente (50%), anche se esitata in aborto. La distribuzione per età attribuisce al terzo decennio di vita il maggior rilievo percentuale (54%) (Tab. 4).

Nelle tabelle 3 e 4 vengono raffrontati i nostri dati epidemiologici con quelli di altri Autori, i quali hanno eseguito studi simili su popolazione gravida geograficamente e socialmente vicina alla nostra. Dalla comparazione emerge una riduzione percentuale della patologia ipertensiva relativa alla nostra casistica rispetto alle statistiche prese a confronto Coletta e Cardone Albini 2,81% (8) - D'Antonio e Magurno 7,5% (9). Di notevole interesse appare l'estrema riduzione dell'eclampsia;

le cifre più elevate registrate nelle altre casistiche (D'Antonio 0,89% e Coletta 0,56%) indicano che, le migliorate possibilità terapeutiche e preventive, determinano una minore evolutività della pre-eclampsia nell'eclampsia: anche l'incidenza dell'eclampsia sulle forme ipertensive appare notevolmente ridotta.

TAB. 3 - PERCENTUALE DELLE IPERTENSIONI IN GRAVIDANZA NELLA DIVISIONE DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA DI MATERA NEL QUINQUENNIO 1981-1985. COMPARAZIONE CON ALTRI AUTORI. NELLA PARENTESI VIENE INDICATA L'INCIDENZA PERCENTUALE DELL'ECLAMPSIA SUL TOTALE DELLE IPERTENSIONI.

AUTORE	N. parti	Ipertensioni	%	Eclampsie	%
Coletta-Cardone Albini Benevento (63-69)	4.611	130	2,81	26 (20%)	0,56
D'Antonio-Magurno Salerno (54-68)	18.343	1392	7,58	164 (11%)	0,89
Div. Ostetricia Matera (81-85)	4.146	50	1,20	2 (4%)	0,04

TAB. 4 - INCIDENZA PERCENTUALE DELLE FORME IPERTENSIVE IN RAPPORTO ALL'ETÀ

ETA'	SALERNO (54-68)	BENEVENTO (63-69)	MATERA (81-85)
Fino a 20 anni	2,1%	7,65%	4%
Da 21 a 30 anni	59 %	46,11%	54%
Da 31 a 40 anni	27,9%	35,43%	34%
Oltre i 40 anni	11%	10,67%	8%

La prognosi materna non è stata da noi presa in considerazione, poichè non si è avuto alcun decesso materno ed il ricorso a cure intensive e rianimatorie è stato necessario solo nelle due pazienti eclamptiche;

il restante numero delle ipertese non ha manifestato significativi quadri morbosi. La mortalità feto-neonatale rimane un elemento sul quale agisce la noxa ipertensiva in misura assai elevata; nella nostra casistica essa ha avuto la misura dell'11,76%. Raggruppando i neonati alla nascita in base al peso in sei gruppi differenti, quattro dei quali (tra 2000 e 4000 grammi) variano per uno scarto di 500 grammi (Tab. 5), si sono correlati i casi di morte feto-neonatale con il peso alla nascita: tutti i feti deceduti avevano un peso al di sotto di 2500 grammi.

TAB. 5 - NUMERO DEI FETI PER CLASSE DI PESO. NUMERO E PERCENTUALE DEI FETI E DEI NEONATI NATI MORTI E MORTI DOPO LA NASCITA.

PESO FETALE	N. FETI	MORTI FETO-NEONATALI
- grammi -		
Fino a 2000	11	4 (36%)
2001-2500	11	2 (18%)
2501-3000	12	0
3001-3500	8	0
3501-4000	9	0
Oltre 4000	—	—
Totale	51	6 (11,76%)

Alcuni elementi clinici e laboratoristici sono stati riportati, ai fini prognostici, in tabelle riferite al peso del feto alla nascita, per individuare una eventuale corrispondenza tra malattia materna e destino del feto. Sono state prese in considerazione la pressione arteriosa media (ricavata dai valori pressori misurati nella prima giornata di ricovero, innanzi ad ogni interferenza terapeutica), la presenza di edemi, la proteinuria elevata (oltre i 300 mg per decilitro su campione d'urina) ed i valori della creatinina sierica.

I dati raccolti mostrano come sia effettivamente importante prendere in considerazione i valori pressori, in quanto correlabili con la prognosi fetale; in riferimento ai dati riportati nella Tab. VI, rileviamo che la mortalità feto-neonatale è presente nei gruppi di donne, nelle quali la media dei valori pressori arteriosi medi è superiore od eguale

a 126 mmHg (pre-eclampsia grave), ovvero nei gruppi di feti con peso inferiore a 2500 grammi.

TAB. 6 - RAPPORTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA MEDIA CON IL PESO FETALE ALLA NASCITA.

PESO FETALE	PRESSIONE ARTERIOSA MEDIA
- grammi	mm Hg
Fino a 2000	127,81 ± 13,12
2001-2500	126,0 ± 12,81
2501-3000	121,66 ± 12,24
3001-3500	119,37 ± 7,06
3501-4000	118,11 ± 10,39
Oltre 4000	—

Significato prognostico meno attendibile attribuiamo, sulla scorta dei nostri dati, agli altri sintomi.

Gli edemi, che di frequente accompagnano l'ipertensione in gravidanza, sono riscontrabili, in valore percentuale medio comprendendo tutti i gruppi, nel 64%. Già nel 35% delle gravide non ipertese (11) è presente l'edema, mentre il 10-15% delle gravide presenta edemi alle mani ed al volto senza altre alterazioni funzionali. Relativamente alla prognosi fetale sembra che essa non presenti alcun peso (12). Questa stessa impressione si raccoglie dai dati della nostra casistica. Non vi è correlazione evidente nei diversi gruppi di gravide e di feti, tanto che la maggior incidenza percentuale dell'edema è stata riscontrata nelle pazienti con minore pressione media e che hanno partorito feti di più elevato peso (77%), gravidanze in cui si è avuta, cioè, una migliore crescita intrauterina del feto (Tab. 7).

La proteinuria può essere presente nella gravida normale in quantità contenuta e costituita sostanzialmente da proteine a basso peso molecolare; questa sembra attribuibile ad adattamenti della funzione renale ed emodinamica della gravida. Una certa quota di albumina può essere ultrafiltrata attraverso il glomerulo ed in massima parte riassorbita dal tubulo. La presenza di alterazioni renali della gravida ipertesa determinerebbe la comparsa di una più elevata quantità di proteine

nelle urine (diminuzione del riassorbimento tubulare) e di peso molecolare più elevato (aumento della permeabilità glomerulare). Nella nostra casistica non sembra esservi una esatta correlazione tra proteinuria e prognosi fetale, probabilmente attribuibile alla mancata esecuzione di valutazioni qualitative (elettroforesi delle proteine presenti nelle urine), in quanto gran parte dei casi sono stati osservati dal punto di vista esclusivamente quantitativo.

TAB. 7 - RAPPORTO CON L'INCIDENZA PERCENTUALE DEGLI EDEMI CON IL PESO FETALE ALLA NASCITA.

PESO FETALE	EDEMI %
- grammi -	
Fino a 2000	75 %
2001-2500	40 %
2501-3000	50 %
3001-3500	75 %
3501-4000	77 %
Oltre 4001	—
Media percentuale	64 %

Significativo è il dato dell'88% di proteinuria elevata (Tab. 8) in gravide ipertese che hanno partorito feti al di sotto di 2000 grammi e con più elevati livelli di pressione arteriosa media. In questo gruppo probabilmente l'alterazione renale che accompagna l'ipertensione è tale da rendere significativo l'esame quantitativo. Nei restanti gruppi, con oscillazioni non chiaramente indicative, si sono evidenziati valori percentuali attestati intorno al 30%, con oscillazioni tra il 25 ed il 37,5%.

Buona correlazione abbiamo avuto tra la funzione renale, valutata attraverso la creatinina sierica, in rapporto alla prognosi fetale ed al grado d'ipertensione, a testimonianza della compromissione renale nelle forme più gravi d'ipertensione. Attualmente vengono considerati nella gravida valori di creatinina «normali» quelli uguali od inferiori a 0,8 mg per 100 ml di siero. Il riassetto di alcuni metaboliti renali (urato, azoto ureico, creatinina) sembra dovuto agli adattamenti emodinamici della gravida (13). I gruppi che hanno presentato valori medi uguali od inferiori a 0,8 mg%, sono rappresentati dalle madri ipertese

che hanno partorito feti tra 3001 e 3500 e tra 3501 e 4000 grammi. Gli stessi gruppi presentano valori di PAM inferiori a 126 mmHg (Tab. 9).

TAB. 8 - RAPPORTO CON L'INCIDENZA PERCENTUALE DELLA PROTEINURIA SUPERIORE A 300 MG/DL CON IL PESO FETALE ALLA NASCITA.

PESO FETALE	PROTEINURIA % (+ 300 mg/dl)
- grammi -	
Fino a 2000	88 %
2001-2500	33 %
2501-3000	25 %
3001-3500	37,5 %
3501-4000	33 %
Oltre 4001	—

TAB. 9 - RAPPORTO TRA I VALORI MEDI DELLA CREATININA SIERICA ED IL PESO FETALE ALLA NASCITA.

PESO FETALE	CREATININA SIERICA
- grammi	- mg %
Fino a 2000	1,14 ± 0,64
2001-2500	0,88 ± 0,12
2501-3000	0,80 ± 0,34
3001-3500	0,80 ± 0,42
3501-4000	0,78 ± 0,17
Oltre 4000	—

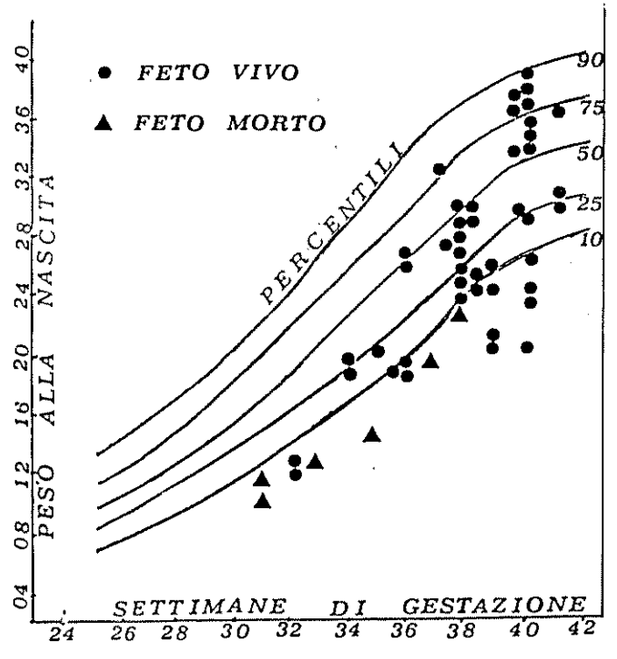
Anche l'esame comparativo dei parametri clinici e di laboratorio, riferiti alle madri che hanno partorito i feti deceduti, mostra una migliore correlazione con l'ipertensione (TAB. 10).

La Tab. 11 comprende la distribuzione per peso ed epoca gestazionale dei feti vivi e dei feti morti. Questi ultimi sono tutti collocati al di sotto del 10° percentile. Altri 14 feti (31%) nati da madre ipertesa, ma sopravvissuti, mostrano marcati segni di ritardo di accrescimento intrauterino, a testimonianza della grave compromissione fetale conseguente all'ipertensione materna.

TAB. 10 - CONFRONTO TRA I DATI CLINICI MATERNI, PESO FETALE ED ETÀ GESTAZIONALE NEI SEI CASI DI IPERTENSIONE IN CUI SI È VERIFICATA LA MORTE DEL FETO.

Feto	Peso alla nascita	N.M.	M.D.N.	E.G.	P.A.M. (mm Hg)	Proteinuria (mg/dl)	Edemi	Creat. (mg. %)
1	980	-	+	31	130	+ 300	NO	0,8
2	1100	-	+	31	133	+ 300	SI	1,1
3	1300	+	-	33	126	+ 300	SI	1,0
4	1580	-	+	35	113	+ 300	SI	0,7
5	2100	+	-	37	107	+ 300	NO	1,1
6	2450	-	+	38	116	Tracce	NO	0,7

TAB. 11 - DISTRIBUZIONE PER PESO ED EPOCA GESTAZIONALE DEI FETI NATI DA MADRE IPERTESA.



L'espletamento del parto nel nostro Istituto, sulle 46 pazienti ipertese, è avvenuto nel 65,22% dei casi con taglio cesareo. Tale percentuale appare notevolmente alta, ma si giustifica per il sovrapporsi d'indicazioni materne e fetali estranee all'ipertensione. Ad esempio il 23,3% dei tagli cesarei era stato preceduto da un altro parto laparotomico. Considerando inoltre che circa il 40% dei feti erano SFD e/o prematuri, si delinea una ulteriore e statisticamente significativa indicazione al taglio cesareo.

Per l'esecuzione dell'intervento ci si è avvalsi sempre dell'anestesia generale per intubazione endotracheale, in quanto l'anestesia di conduzione (epidurale e sub-aracnoidea) determinerebbe, attraverso una marcata azione ipotensiva, un'alterazione della perfusione ematica intervillosa con conseguente stress fetale.

In conclusione, l'orientamento diagnostico e prognostico nelle forme di «gestosi» dovrebbe basarsi principalmente sul dato pressorio, che nel nostro studio è stato riferito alla pressione arteriosa media, in quanto esso è segno certo di malattia e permette di esprimere un giudizio prognostico sull'esito della gravidanza. Gli altri sintomi rappresentano un completamento del quadro clinico, dove la proteinuria necessiterebbe di un chiarimento qualitativo e gli edemi sono privi di significato prognostico.

BIBLIOGRAFIA

1. Freund R.: *Eklampesie und die übringen Siptomen der Gestationstoxicose (gestose).* En Kraus-Brugsch: Specialle Path. und Ther. inerer Krankheiten. Urban, Schwazemberg, Viena 1923.
2. Gamma C., Marcolongo F.: *Sindromi ipertensive in gravidanza.*Athena 14,54 (1948)
3. Boscaro M.: *Elementi di prognosi nelle sindromi ipertensive gravidiche.* Min. Ginecol. 11,980 (1968)
4. Usandizaga M.: *Concepto, denominaciòn y clasificaciòn de las toxicosis gravìdicas.* Min. Ginecol. 11,971 (1968).
5. Rippmann E.T.: *EPH Gestose.* De Gruiter. Berlin. 1972
6. Hughes E.C.: *Obstetric-Gynecologic terminology.* Philadelphia, F.A. Davis, 1972.
7. Gant N.F., Worley R.J.: *Hypertension in pregnancy: Concepts and management.* Appleton Century Croft, N.Y. 1980.
8. Coletta A., Cardona Albini A.: *Indagine clinico statistica su 206 casi di gestosi del III trimestre di gravidanza.* Min. Ginecol. 23, 613 1971.

9. D'Antonio G., Magurno G.: *Contributo clinico-statistico sulle gestosi.* Min. Ginecol. 23,627 (1971).
10. Thomson A.M., Hytten F.E., Bilewlicz N.: *J Obstet Gynaec Brit. Common.* 74,1 (1967).
11. Bronstet P., Mahon R., Mathè P.: *Pathologie vasculaire et grossese* Encycl. Medico Chir. Obstatrique 5044, D10.
12. Worley RJ.: *Eclampsia.*Progress in Obstetrics and Gynaecology. Vol, 4 - Jonh Studch MD Mrcdg 1984.
13. Katz A.I., Lingheimer M.D.: *Kidney disease and Hypertension in pregnancy.* In textbook of nefrology. Vol II Chap, Williams & Wilkins Baltimore London (1983).

G. BRUNO, G. D'ONOFRIO,
A. QUARTA, C. D'ANZI, A. VITELLI
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Presidio Ospedaliero di Tinchi
Divisione di Medicina Generale: Primario Dr. A. VITELLI

IGE TOTALI E MALATTIA DIABETICA

Nel 1921 Prausnutz e Kustner dimostrarono per la prima volta che il siero umano conteneva una sostanza capace di evocare le reazioni di ipersensibilità immediata.

Dovettero tuttavia passare 45 anni prima che si riuscisse ad identificare il componente attivo del siero che mediava la reazione di P.K. Ciò fu fatto pressocchè contemporaneamente da due gruppi di ricercatori, gli Ishizakas nel 1966 e Johanson e Bennich nel 1967.

La scoperta ad opera di questi studiosi delle IgE, quale nuova classe di immonoglobuline, rappresentò un punto essenziale nelle nostre attuali conoscenze sulla ipersensibilità immediata.

Le IgE, al pari della altre immunoglobuline, sono composte da quattro catene polipeptidiche, (due leggere e due pesanti) che sono legate covalentemente mediante legami disulfidici.

La sede principale di sintesi delle IgE è nel tessuto linfatico dei sistemi respiratorio e gastro-intestinale.

Le tonsille e le adenoidi sono particolarmente ricche di cellule sintetizzanti IgE, mentre nei tessuti linfatici sistemici, come i linfonodi

regionali, il fegato e la milza vi sono relativamente poche cellule preposte alla sintesi di IgE. Nell'adulto normale il tasso sierico di IgE è estremamente basso nei confronti di quello delle altre immunoglobuline dell'ordine di ng; ciò impone l'uso di metodiche molto sensibili, sia radio-immunologiche che immunoenzimatiche. I tassi di IgE vengono espressi in unità internazionali (U.I.). Una U.I. equivale a 2,4 ng/ml.

La emivita sierica delle IgE è inferiore a quella delle altre classi immunoglobuliniche: 2,7 giorni. La loro funzione biologica principale consiste nella capacità di fissarsi specificamente sulla superficie dei basofili e delle mast-cellule. La sintesi delle IgE da parte delle cellule B è sotto una attenta e costante regolazione ad opera delle cellule T sia 'helper' che 'suppressor', e soprattutto dei fattori solubili (linfochine) da esse prodotti, di solito con predominanza dell'effetto inibitorio.

Recentemente è stato infatti ipotizzato che nelle malattie allergiche viene forse a mancare il meccanismo inibitorio che mantiene normalmente bassi i livelli di IgE.

L'aumento delle IgE in un soggetto non è solo in relazione allo stato topico, ma anche alla durata dell'esposizione all'allergene ed alla concentrazione.

Un aumento delle IgE è riscontrabile, oltre che nelle allergopatie, in vari altri tipi di patologie:
- morbo di Hodgkin
- parassitosi intestinale
- sindrome di Wiskott-Aldrich
- artrite reumatoide
- mieloma IgE
- sindrome di Buckeley
- echinoccosi e aspergillosi polmonare
- mononucleosi infettiva
- polmonite da micoplasma
- malattie virali
- fumatori.

D'altra parte un deficit di IgE si ha nelle seguenti patologie:
- atassia teleangectasia
- ipergammaglobulinemia totale
- deficit di IgA
- sarcoidosi
- alcune neoplasie
- alcune malattie respiratorie croniche
- diabete mellito?

L'ipotesi che nei soggetti diabetici vi possa essere una diminuita produzione di IgE sarebbe sostenuta da due osservazioni: una di carattere clinico, l'altra di tipo sperimentale. Quella clinica si basa sul rilievo che in pazienti asmatici che sviluppano il diabete, i sintomi di allergia diventano meno pronunziati e occasionalmente scompaiono completamente.

Quella sperimentale si basa invece sul rilievo che i topi resi diabetici con allossana non sviluppano facilmente shock anafilattico e la formazione delle IgE all'antigene sensibilizzante quasi cessa in questi animali.

SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di verificare se nei soggetti diabetici vi è effettivamente una alterazione della produzione di immunoglobulina della classe IgE confrontando una popolazione diabetica con una popolazione normale omogenee per età, sesso e abitudini di vita. Abbiamo inoltre correlato i valori delle IgE con la durata della malattia diabetica, con i valori glicemici, con eventuali patologie associate significative nell'influenzare la produzione delle IgE, e con la terapia antidiabetica adottata nei soggetti esaminati.

MATERIALE E METODO

Sono stati esaminati 200 diabetici di età compresa fra i 20 e 70 anni e 200 soggetti normali (non diabetici) omogenei per età e sesso.

I soggetti esaminati sono stati sottoposti ad una accurata indagine clinico-anamnestica utilizzando uno specifico questionario tendente ad evidenziare le varie cause fisiologiche e patologiche di aumento delle IgE (fumo, patologia allergica personale e/o familiare, parassitosi, malattie virali).

Sono stati inoltre riportati i valori glicemici del giorno in cui si effettuava il prelievo per il dosaggio delle IgE totali, la durata della malattia diabetica, e la terapia antidiabetica (dietetica - ipoglicemizzanti orali - insulina) in atto.

Il dosaggio delle IgE totali è stato eseguito su ogni campione in duplicato col metodo immuno-enzimatico (ELISA) messo a punto dalla VENTREX.

Il sistema utilizza due differenti anticorpi anti-IgE: uno monoclonale in fase solida ed un secondo, policlonale, marcato con perossidasi.

Il siero testato reagisce simultaneamente con entrambi gli anticorpi e la molecola della IgE risulterà essere racchiusa tra di essi. La

concentrazione di IgE è direttamente proporzionale alla intensità di colore sviluppato.
Concentrazione della curva standard: 1-2, 5-5-10-25-100-200 IU/ml di IgE.
Sensibilità del dosaggio: 0,5 IU/ml
Specificità del dosaggio: l'anticorpo monoclonale ha la peculiarità di non cross-reagire con le immunoglobuline IgG, IgA e IgM.
Valori normali: 17-104 IU/ml.

ANALISI DEI RISULTATI E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Dai risultati emerge innanzitutto che esiste una grande variabilità di comportamento individuale dei valori delle IgE totali tanto nella popolazione diabetica quanto in quella normale: alcuni soggetti presentano un incremento delle IgE totali in relazione alla presenza di allergopatie, di malattie virali e alla loro abitudine al fumo; altri, viceversa, subivano un comportamento del tutto indipendente da fattori che potessero influenzare il loro incremento; ma soprattutto è importante notare come globalmente in media sia nel gruppo dei soggetti normali che nel gruppo dei soggetti diabetici esisteva un comportamento simile senza sostanziali differenze.

Complessivamente era possibile notare un comportamento medio che non rifletteva alcun rapporto diretto fra i valori glicemici e i valori delle IgE totali (fig. 1 - fig. 2)

Abbiamo inoltre correlato i valori delle IgE totali con la durata della malattia diabetica e con la terapia antibiabetica in atto nei soggetti esaminati (fig. 3 - fig. 4). Alcuna correlazione significava è emersa fra le medie delle IgE totali e la terapia antidiabetica in atto.

Per quanto attiene invece alla correlazione fra le medie delle IgE e la durata della malattia diabetica, abbiamo riscontrato che la media delle IgE in soggetti affetti da M.D. da più di 15 anni è significativamente più bassa rispetto a quella dei soggetti la cui M.D. è in atto da meno di 15 anni: dato questo che abbiamo motivato con l'età avanzata dei soggetti in esame.

Per concludere quindi possiamo effettuare le seguenti considerazioni:
1) comportamento individuale non univoco dei valori delle IgE totali.
2) non differenze significative dei valori delle IgE totali fra le popolazioni diabetica e normale studiate.
3) assenza di correlazione fra i valori glicemici e i valori delle IgE totali.

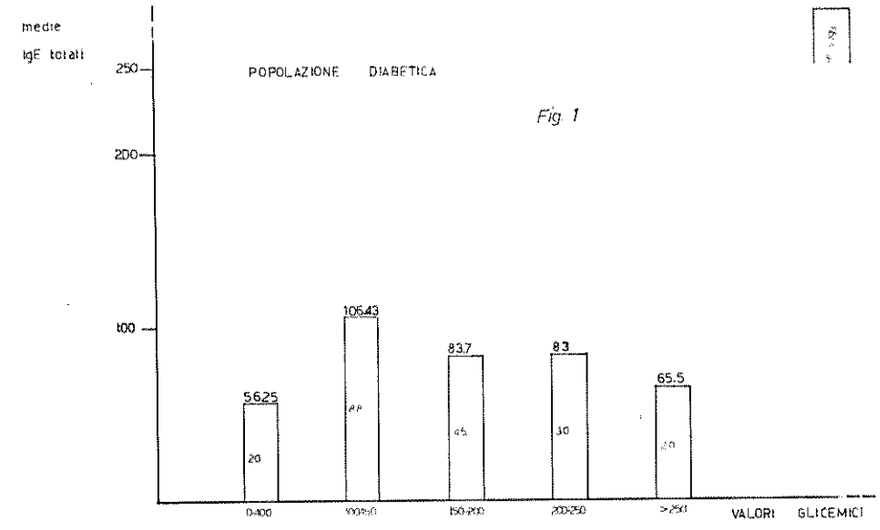


Fig. 1

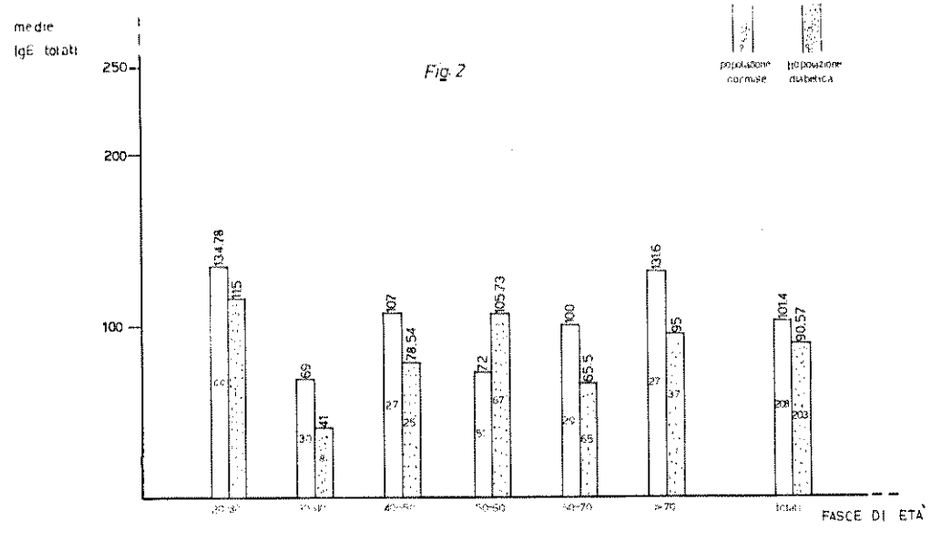


Fig. 2

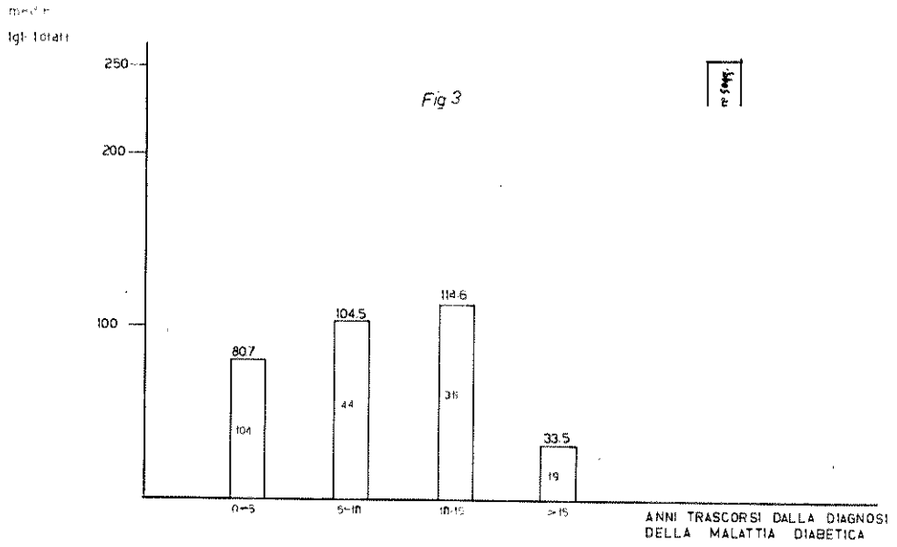


Fig 3

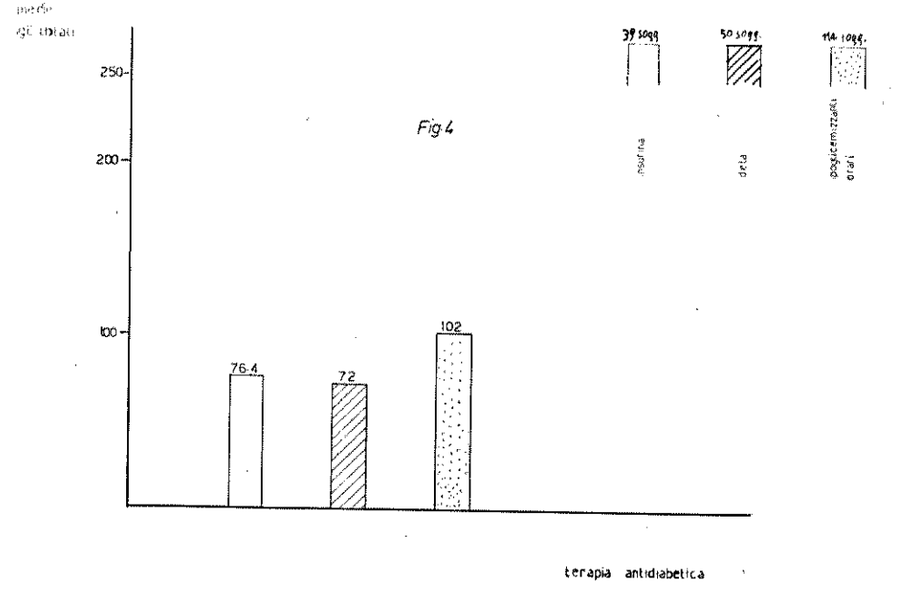


Fig 4

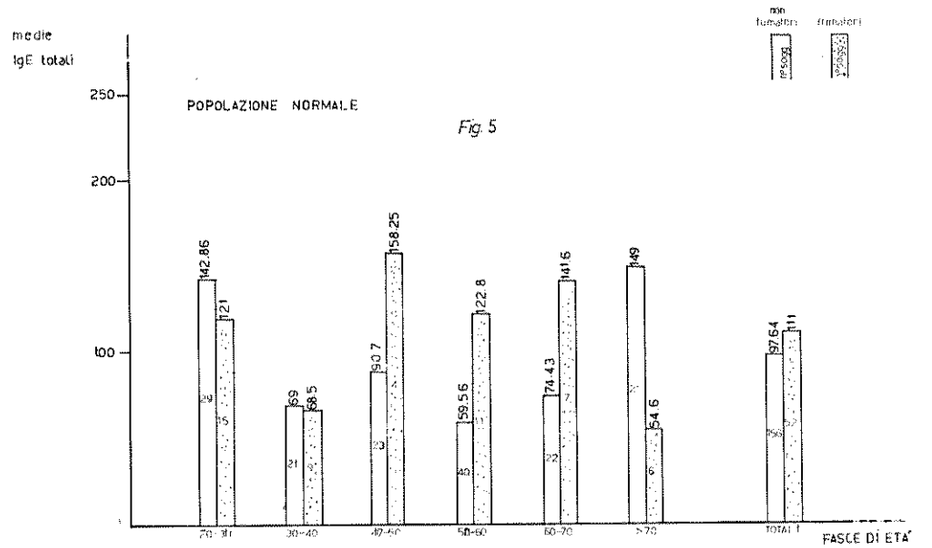


Fig 5

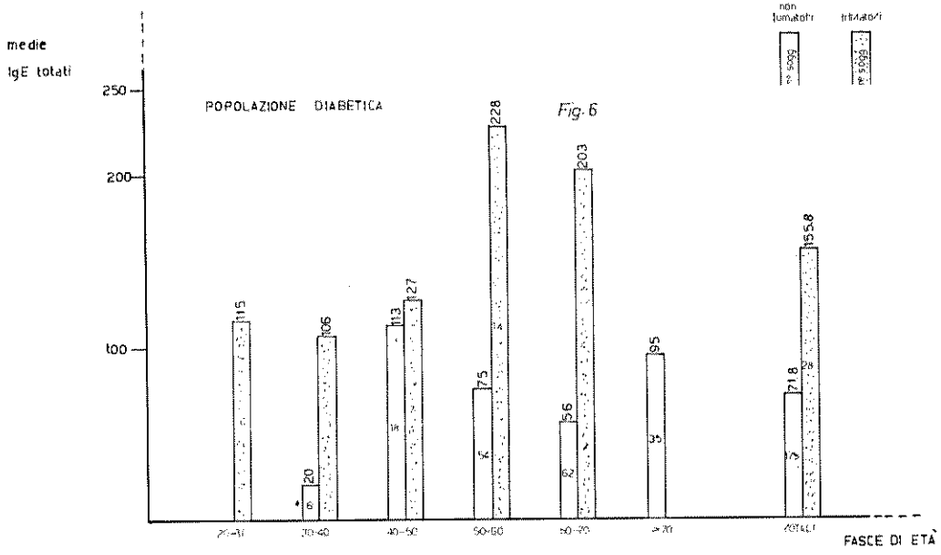


Fig 6

4) assenza di correlazione fra i valori delle IgE totali, la durata della M.D. e la terapia antidiabetica adottata nei soggetti esaminati.

In definitiva i nostri risultati suggeriscono che la diminuita incidenza e gravità delle R.I.I. nei diabetici non è attribuibile ad una diminuita produzione di IgE.

Pertanto è ipotizzabile che il dato clinico possa essere motivato o da una diminuita liberazione da parte dei mastociti e/o dei basofili dei mediatori chimici responsabili dell'ipersensibilità immediata; oppure da una diminuita recettività periferica degli organi bersaglio ai mediatori normalmente liberati. Ipotesi quest'ultima che ripropone il problema della patologia recettoriale già presente nella M.D., come momento patogenetico preminente del diabete mellito di tipo II.

TAB. 1 RISULTATI POPOLAZIONE NORMALE

N.	Età	Media dei valori glicemici	Allergopatie			Media dei valori di IgE	Fumatori			
			Sosp.	Certe	Neg.		Si	IgE	No	IgE
44	20/30	82	7	7	30	134,78	15	121	29	142,86
30	30/40	87	8	0	22	69	9	68,5	21	69
27	40/50	88	2	2	23	107	4	158	23	90,7
51	50/60	91	5	2	44	72	11	122,8	40	59,5
29	60/70	88	0	0	29	100	7	141,6	22	74,4
27	>70	86,7	1	0	26	131,6	6	54,6	21	149
208	TOTALE	87,11	23	11	174	101,4 ± 150,84	52	111	156	97,64
			11%	5%	84%		25%		75%	

TAB. 2 RISULTATI POPOLAZIONE DIABETICA

N.	Età	Media anni trascorsi dalla diagnosi M.D.	Terapia in atto			Media dei valori glicemici	Allergopatie			Media dei valori di IgE	Fumatori			
			Ins.	Ipog.	Dieta		Sosp.	Certe	Neg.		Si	IgE	No	IgE
1	20/30	2	0	0	1	168	0	0	1	115	1	115	0	Ø
8	30/40	6,5	1	3	4	168	1	1	6	41	2	106	6	20
25	40/50	5,1	3	12	10	170	3	5	17	78,54	7	127	18	113
67	50/60	5,3	9	38	20	164	8	0	60	105,73	14	228	54	75
65	60/70	8	17	38	10	126	9	0	57	65,5	4	203	62	56
37	70	8,3	9	23	5	155	5	0	30	95	0	Ø	35	95
203	TOTALE	5,867	39	114	50	158,5	26	6	171	90,57 ± 143,77	28	115,8	175	71,8
			19%	56%	25%		13%	3%	84%		14%		86%	

Gli A.A. ringraziano per la collaborazione la prof.ssa Manuela Cicalò, Anita Foggetti ed il sig. C. D'Angelo.

BIBLIOGRAFIA

1. Adamkiewcz, V.W. (1963) *Glycemia and immune responses.* Can. Med. Assoc. J. 88,806.
2. Asherson, G.L. & Ptak W. (1968) *Contact and delayed hypersensitivity in the mouse. I. Active sensitization and passive transfer.* Immunology, 15, 405.
3. L. Bonomo, *immunologia clinica.*
4. L. Bonomo, A. Tursi, *Recent advances in allergology;* Spoleto 1982.
5. Cavagni G. ed Al., *Total IgE synthesis in diabetic children,* Arch. Fr. Pediatr. 1983 Apr; 40 (4): 319-21 (Eng. Abstr).
6. Dolkart, R.E., Halpern, B. & Perlman, J. (1971) *Comparison of antibody responses in normal and alloxan diabetic mice.* Diabetes, 20, 162.
7. Fabris, N. & Piantenelli, n. (1977) *Differential effect of ancreatectomy on humoral and cellmediated immune responses.* Clin. exp. Immunol. 28, 315.

8. Falholt K. et Al., *Insulin specific IgE in serum of 67 diabetic patients against human insulin (Novo) porcine insulin and bovine insulin. Four case reports.* Diabetes care 1983 Mar-Apr; 6 Suppl. 1.61-5
9. Falholt K., *Determination of insulin specific IgE in serum of diabetic patients by solidphase radioimmunoassay.* Diabetologia 1982 Apr; 22 (4): 254 - 7
10. Hyvarinen, A. & Nikkila, B.A. (1962) *Specific determination of blood glucose white o-toluidine.* Clin. Chim. Acta, 7,140.
11. Iuldasbev AK., *Levels of immunoglobulins A,M,G,E and Titers of complement and insulin antiboodies in young diabetic patients.* Ter Arkh 1980, 52 (8): 67-70 (Eng. Abstr) (RUS)
12. Liu, F.T. Bohn, J.W. Ferry, E.L., Yamamoto, H., Molinaro, C.A., Sherman, L.A., Klinman, N. R. & Katz, D.H. (1980) *Monoclonal dinitrophenylspecific murine IgE antibody: preparation, isolation, and characterization.* J. Immunol. 124, 2728.
13. Micheal Mullorkey, D. Robert Webb, *Simposio sulla Allergia clinica.* La clinica del Nord America. Volume 14 - Numero 3 1983.
14. Michael, I.G. & Bernstein, I.L. (1973) *Thymus dependence of reaginic antibody formation in mice.* J. Immunol. 111,1600.
15. Ottlecz, A., Koltai M., Blazso G. & Minker E. (1978) *Contributions to the regulatory role of insulin in inflammation and anaphylaxis.* Int. Arch. Allergy, 56, 284.
16. Peeters, S.I.I. & Carter, B.G. (1978), *Regulation of the IgE antibody response in mice. I. Long term production of IgE anti-ovalbumin antibody in irradiated mice.* J. Immunol, 121,1956.
17. Ptak W. et. AL., *Allevation of IgE mediated immune reactions in lypoinsulineamic and hyperglycaemic.* Immunol, 1983 C.E. Apr.; 52 (1): 54-60.
18. Ptak, W., Czarnik, A. & Hanczakowska, M. (1975) *Contact sensitivity in alloxan diabetic mice. Clin.* exp. Immunol. 19,319.
19. Ptak, W., Hanczakowska, M. & Rozycka, D. (1977) *Impaired antibody responses in alloxan diabetic mice.* Clin. Immunol. 29,140
20. Ptak, W., Rewicka, M. & Kollat, M. (1980) *Development of specific suppressor cells in hypoinsulineamic mice.* Nature, 283, 199.
21. Sanyal, R.K., Spencer, P.S.L. & West, G.B. (1959) *Insulin and hypersensitivity.* Nature, 184, 2020.
22. Serafini U., *Immunologia clinica ed allergologia.* 1982
23. Spesivzeva V.G., et AL., *the nuclear medical determination of immunoglobulin E in vitro for diabetics.* Radial Diagn Berl 19 (4); 546-51, An. 78

24. Szczeklik, A., Pieton, R. & Sieradzki, J. (1980) *Alteration in both insulin release and its hypoglycemic effects in atopic bronchial asthama.* J. Allergy. 66,424.
25. Thompson, G.E. (1961) *Alloxan and hypersensitivity.* Nature, 190, 822.
26. Kude, K., et al., *Regulation of the murine IgE antibody response. III. Analysis of the IgE response to insulin species variants.* Int Arch Allergy Appl Immunol 1982; (4) 402-5.
27. Kur D., *Insulin allergy: differences in the binding of jorci bovine, and human, insulins whith anti-insulin IgE.* Diabetes care 1981 Jen.-Feb.; 4 (1): 104-7.

L. BUONO
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Presidio Ospedaliero di Policoro
Divisione di Medicina Generale : Primario: Dr. G. LOCONTE

LE IMMUNODEFICIENZE

Le immunodeficienze, pur nella loro notevole varietà patogenetica, costituiscono un quadro sindromico ben definito in quanto sono tutte accomunate da una stessa fondamentale caratteristica clinica, cioè una aumentata sensibilità ai processi infettivi.

La prima fondamentale distinzione che deve essere fatta nell'ambito delle immunodeficienze è fra forme primitive e forme secondarie.

D'altra parte i meccanismi di difesa dell'organismo sono costituiti da varie componenti, cellulari ed umorali, ognuna delle quali può essere oggetto di alterazioni specifiche in stadi diversi della propria evoluzione maturativa: avremo così immunodeficienze da compromissione dei linfociti B o T, del complemento, delle cellule con funzione fagocitica.

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Sebbene per molte immunodeficienze primitive la patogenesi non sia stata per ora dimostrata in modo certo, è però in molti casi possibile

ricondurre i segni fisici e funzionali riscontrabili a ben precisi livelli di compromissione della struttura del sistema immunitario.

Nelle immunodeficienze da deficit combinato T e B la lesione può essere collocata, per quanto riguarda la immunodeficienza grave combinata, a monte della cellula staminale commissionata per la linfopoiesi; ne consegue la totale assenza dei linfociti T e B sia dal sangue periferico che dagli organi linfatici (midollo osseo, timo, milza, linfonodi).

Un quadro analogo si riscontra in pazienti con deficit enzimatici (adenosindeaminasi, purin-nucleoside-fosforilasi) che interferiscono sul metabolismo degli acidi nucleici: se e come tale deficit possa essere direttamente implicato nella genesi dell'immunodeficienza, non è noto.

Ugualmente poco note sono le relazioni patogenetiche esistenti tra le alterazioni a carico del sistema immunitario e di altri organi ed apparati, quali ad esempio quelle osservabili nella Sindrome di Wiskott-Aldrich e nelle immunodeficienze con atassia-teleangectasia; per queste situazioni, nelle quali è contemporaneamente un deficit T e B cellulare variabile e sfumato, non è possibile allo stato attuale identificare un meccanismo patogenetico capace di dare ragione di tutte le alterazioni immunologiche riscontrabili.

Più chiara invece, alla luce delle conoscenze sulla necessità della cooperazione T-B per una corretta funzione immunitaria, è la genesi della immunodeficienza associata a Timona: questa situazione è infatti caratterizzata da un deficit T-cellulare che si accompagna ad una marcata ipogammaglobulinemia, che può talora precedere di molto l'insorgenza del timoma; inoltre in alcuni di questi pazienti è stata riscontrata una aumentata attività soppressoria. Analogamente, le compromissioni del versante T e B coesistono in quelle condizioni la cui causa è chiaramente da ricondurre ad una lesione primitiva del sistema T, in quanto il timo risulta assente; questo è il caso della Sindrome di Di George, dovuta ad anomalie di sviluppo del 3° e 4° arco branchiale, in cui, ad una aplasia o ipoplasia timica, si accompagnano alterazioni anatomiche a carico del cuore e dei grossi vasi e, tipicamente, delle paratiroidi.

Una compromissione esclusiva del versante T-cellulare è invece presente nella Candidiasi mucocutanea cronica, in cui la funzione B appare normalmente conservata, probabilmente perchè la lesione non coinvolge le cellule T regolatrici.

Passando alle immunodeficienze B-cellulari, la forma più complessa, cioè la agammaglobulinemia legata al cromosoma X (tipo Bruton), riconosce come patogenesi un blocco più o meno completo nella normale evoluzione dello stipite B: ne consegue una spiccata riduzione, o addirittura assenza, dei linfociti B dal sangue periferico e dagli organi linfoidi, e quindi una marcata ipogammaglobulinemia, sino ad arrivare alla agammaglobulinemia. Nonostante le analogie cliniche, completamente diversa è la patogenesi della ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia, che è dovuta ad un ritardo parafisiologico nell'innesco della sintesi anticorpale, manifestantesi intorno al 6° mese di vita, quando si esauriscono le immunoglobuline passivamente trasmesse dalle madre per via placentare.

Blocchi selettivi nelle fasi terminali della differenziazione dei linfociti B in plasmacellule producenti immunoglobuline IgG o IgA o IgM sono all'origine delle disgammoglobulinemie selettive.

Restano infine ancora da definire i meccanismi patogenetici responsabili di quel complesso ed eterogeneo gruppo di situazioni, dette immunodeficienze comuni variabili, che si esprimono tutte sul piano clinico con una ipogammaglobulinemia acquisita, avente origini diverse: è stato proposto che alla base di queste forme morbose siano un'aumentata funzione T-soppressiva o deficit enzimatici.

Nei malati con immunodeficienza il dato dominante che risulta dall'anamnesi di questi pazienti è costituito da un'aumentata sensibilità alle infezioni, sotto forma di processi infettivi che si cronicizzano nonostante un'adeguata terapia antibiotica, o con una frequenza insolitamente alta di episodi acuti, o con una incompleta remissione clinica tra un episodio e l'altro. È assai indicativa inoltre la prevalenza di agenti eziologici raramente patogeni per un individuo dotato di normali capacità di difesa. La sede e l'eziologia dei processi infettivi fornisce inoltre elementi preziosi per stabilire la natura del difetto immunologico di base, ed orienta in modo mirato le successive indagini. Infatti i deficit della immunità anticorpo-mediata sono tipicamente associati con sinusiti, otiti, polmoniti, meningiti, dermatiti, enteriti, osteomieliti o addirittura setticemie, sostenute da batteri piogeni, quali stafilococchi, streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae, pseudomonas pseudomallei, serratia marcescens, o protozoi quali la Giardia lamblia.

Un quarto di questo genere, tuttavia, può essere anche espressione di un deficit del complemento (particolarmente se le infezioni sono sostenute da Neisserie) o di una neutropenia, a conferma delle strette relazioni funzionali esistenti tra le varie branche del sistema immunitario. Il comportamento del paziente con deficit B-cellulari nei confronti delle infezioni virali è in genere normale, anche se alcuni AA. suggeriscono una particolare frequenza di alcune forme virali comuni, e cio è in accordo con l'esigenza dell'effetto neutralizzante svolto dagli anticorpi sul virus; particolarmente grave e prolungato è il decorso dell'epatite B.

I pazienti con deficit dell'immunità cellulare sono invece per lo più soggetti a infezioni virali sistemiche, soprattutto sostenute da virus latenti, quali Herpes simplex, Varicella-Zooster, Citomegalovirus; inoltre quasi sempre sono presenti infezioni fungine diffuse, da Candida Albicans, Aspergillus Fumigatus, Cryptococcus neoformans; notevolmente frequenti sono anche le pleuriti da Pnemocistis Carinii. Si deve tuttavia tener presente, per la cooperazione tra serie T e B linfocitaria, che i pazienti con deficit T-cellulari mostrano anche alterazioni della risposta anticorpale. In questi casi, come ovviamente anche nelle immunodeficienze combinate, oltre alle infezioni virali e fungine, sono presenti anche gravi infezioni batteriche.

Le immunodeficienze primitive, data la loro natura quasi sempre ereditaria, riguardano per lo più l'età pediatrica (con l'eccezione della immunodeficienza comune variabile e, ovviamente, di quella legata a timoma, che possono insorgere a qualunque età) e, classicamente per le forme legate al cromosoma X il sesso maschile.

I segni ed i sintomi riferibili ad una immunodeficienza primitiva sono di due ordini: da un lato i segni generali, cioè quelli correlati con i processi infettivi che rappresentano l'essenza fenomenologica della sindrome e che sono costituiti da a) infezioni croniche, b) infezioni ricorrenti, c) incompleta remissione clinica tra un episodio infettivo e l'altro, d) agenti etiologici insoliti, e) deficit dell'accrescimento, f) epatosplenomegalia, g) linfoadenopatie; e dall'altro i segni accessori, cioè quelli che, pur avendo con il difetto immunitario rapporti patogenetici non chiariti, contribuiscono comunque con la loro presenza all'identificazione clinica delle singole forme e che sono a) atassia, b) teleangectasie, c) ascessi multipli, d) nanismo, acondroplasico, e) albinismo familiare, f) eczemi, g) piastrinopenia, h) tetania ipocalcemica, i) endrocrinopatie multiple.

Queste malattie rappresentano utilissimi modelli per lo studio della fisiopatologia immunologica e ciò conferisce loro un interesse molto superiore a quello giustificato dalla loro scarsa frequenza.

Particolarmente significativi in quest'ottica saranno tests morfologici e funzionali, quali la determinazione, in base ai marcatori di membrana, delle sottopopolazioni B e T linfocitarie, lo studio delle capacità differenziative dei linfociti B in risposta a stimoli mitogenici, la valutazione della funzione helper, suppressor e citotossica dei T, fino ad arrivare al dosaggio degli ormoni timici.

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Deficit B-cellulari:
- ipogammaglobulinia legata al cromosoma X
- » transitoria dell'infanzia
- immunodeficienza comune variabile
- » con aumento delle IgM
- deficienza selettiva di IgA
- » IgM
- » sottotipi IgG

Deficit T-cellulari:
- sindrome di Di George
- » Nezelof
- candidiasi cronica mucocutanea
- immunodeficienza con timoma

Deficit combinati T e B-cellulari:
- immunodeficienza grave combinata (SCID)
- » con atassia-teleangectasia
- sindrome di Wiskott-Aldrich
- immunodeficienza con nanismo acondroplasico

Deficit della fagocitosi:
- malattia granulomatosa cronica
- deficit di G6PD
- deficit di mieloperossidasi
- sindrome di Chediak-Higashi
- sindrome di J Job
- sindrome del leucocita pigro

Deficit del complemento:
- deficit di C1
- » C2
- » C3
- » C4
- » C5
- disfunzione di C5
- deficit di C6
- » C7
- » C8

BIBLIOGRAFIA

1. Bonomo L., Dammacco F., Tursi A.: *Le sindromi da immunodeficienza.* Pozzi, Roma, 1979.
2. Bergsma D.: *Immunodeficiency in man ad animal.* Sinauer, Sunderland 1975
3. Cooper M.D., Lawton A.R., Miescher P.A., Muller-Eberhard P.: *Immune deficiency.* Springer, 1979, 184 p.
4. Good R.A. et Bach F.H.: *Bone marrow and thymus transplant: cellular enginnering to correct prymary immunodeficiency.* Clin. Immunol., 2, 65, 1971.
5. Good R.A. et Bergsma D. (Ed.): *Immunologic deficiency diseases in man.* National Foundation Press, New York, 1974.
6. Pollara B., Pickering R.J., Meuwissen M.J. et Porter I.H.. *Inborn errors of specific immunity.* Accademic Press, New York, 1979, 469 p.

L. BUONO
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Presidio Ospedaliero di Policoro
Divisione di Medicina Generale: Primario: Dr. G. LOCONTE

LE IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE

La spiccata sensibilità alle infezioni, che costituisce il sintoma cardine delle immunodeficienze primitive, si riscontra anche in quelle codizioni nelle quali il deficit immunologico è secondario ad altre forme morbose, sebbene in modo più sfumato.

Infatti, i quadri infettivi non dominano in genere la sintomatologia (se si eccettuano situazioni drammatiche e ad insorgenza esplosiva, quali le leucemie acute e le ustioni), se non nelle fasi terminali della malattia, quando assai frequentemente divengono causa di morte.

Poichè evidentemente esiste un nesso patogenetico tra immunodeficienze e malattia di base, l'entità della compromissione immunologica sarà strettamente condizionata dal decorso e dalla gravità della malattia stessa; esistono, quindi, immunodeficienze secondarie transitorie, che cioè scompaiono dopo la risoluzione spontanea o terapeutica del disordine di base (Tbc, lebbra, morbillo).

Altro aspetto tipico delle immunodeficienze secondarie è la loro possibile insorgenza a qualunque età, diversamente dalle forme primitive, che sono invece appannaggio quasi esclusivo dell'età pediatrica. Si deve

anzi notare che l'invecchiamento è di per sè causa di immunodeficienza. Le immunodeficienze secondarie, a differenza di quelle primitive, sono caratterizzate sul piano fisiopatologico da molteplici livelli di compromissione del sistema immunitario, e ciò si riflette sui dati di laboratorio, che mostrano alterazioni a carico di più versanti.

Nelle forme associate a processi infettivi, esiste in genere una depressione delle reazioni cellulo-mediate, con diminuita risposta alle prove cutanee di ipersensibilità ritardata; spesso vi è un deficit quantitativo di linfociti T, la cui risposta alla fitoemoagglutinina è molto ridotta.

Il versante B-cellulare mostra invece un comportamento assai eterogeneo in quanto le concentrazioni di immunoglobuline e le risposte anticorpali possono essere normali, oppure selettivamente o globalmente depresse, o addirittura aumentate.

I processi neoplastici e, in certa misura, le malattie autoimmuni, si accompagnano ad immunodeficienze la cui genesi è indubbiamente assai complessa, in particolare per la quasi costante contemporanea somministrazione di farmaci dotati di per sè di un effetto immunosoppressivo che si somma e si confonde con quello della malattia di base.

Nelle neoplasie non linfoidi l'immunità cellulare appare comunque depressa, sia nelle prove in vivo che in quelle in vitro, mentre i livelli immunoglobulinici sono estremamente variabili.

Per quanto riguarda i disordini linfoproliferativi, il discorso si fa assai complesso, in quanto il sistema immunitario viene colpito in modo diretto ed il deficit che ne risulterà sarà quindi in stretto rapporto con il livello funzionale della lesione e la sua entità.

Le malattie autoimmuni si accompagnano, dal canto loro, con una compromissione della immunità cellulo-mediata, espressa dalla ridotta risposta alle prove cutanee e ai tests di trasformazione linfocitaria, e, spesso, da una diminuizione di linfociti T; le concentrazioni immunoglobuliniche sono invece frequentemente aumentate.

Gli stati proteino-disperdenti hanno in comune una ipogammaglobulinemia spesso marcata, mentre il versante cellulare può essere variamente compromesso.

Nell'invecchiamento si assiste ad un riduzione delle risposte cellulo-mediate, cui fa riscontro un aumento del numero di linfociti B e, spesso, delle immunoglobuline, pur essendo depresse alcune risposte anticorpali IgG. Anche nella sarcoidosi, al ridursi delle reazioni di ipersensibilità ritardata e del numero dei T linfociti circolanti, si accompagna un aumento delle immunoglobuline; studi recenti hanno individuato nella sarcoidosi l'esistenza di un eccesso di linfociti T helper.

Un discorso a parte meritano infine le immunodeficienze secondarie alla somministrazione di steroidi o citostatici: questi farmaci inibiscono le risposte immuni, sia cellulari che umorali, anche se in misura diversa e con diversa modalità; I corticosteroidi inducono una linfopenia di breve durata soprattutto evidente 4-6 ore dopo l'assunzione, che interessa sia i B che, soprattutto, i T linfociti; tale linfopenia è però, non come un tempo si credeva, il risultato di un'attività linfocitica, ma piuttosto di una riduzione del pool linfocitario.

Sulle risposte immuni, i corticosteroidi agiscono diminuendo modicamente i livelli di immunoglobuline, accelerando il loro catabolismo e/o direttamente riducendo la loro sintesi; il versante cellulare viene colpito a più livelli, in quanto risulta compromessa sia la fase di migrazione delle cellule T verso l'antigene, che la liberazione di linfochine e l'attività citotossica; le interazioni T-macrofagi sono ostacolate, ed anche il numero dei monociti si riduce.

L'azione immunosoppressiva dei farmaci citostatici è dovuta al fatto che essi, agendo su varie fasi del ciclo cellulare in modo dipendente o indipendente dall'attività mitotica, sono in grado di uccidere le cellule immunocompetenti.

La loro azione può interessare vari settori funzionali del sistema immunitario secondo due modelli fondamentali: la ciclofosfamide mostra una particolare selettività per le cellule B, causa linfopenia e riduce fortemente la risposta di mitogeni e le risposte immuni primitive e secondarie, le reazioni cellulo mediate sono invece alterate in misura variabile e comunque minore. L'azatioprina, la 6-mercaptopurina ed il metotrexate d'altro canto deprimono soprattutto le risposte immuni primarie, senza alcuna selettività per le cellule B.

A partire dal 1979 e con sempre maggiore frequenza è stata segnalata la comparsa di una nuova sindrome ormai universalmente conosciuta con l'abbrevazione di AIDS (acquired immunodeficiency sindrome). Con questa denominazione si intende un gruppo di condizioni morbose comprendenti infezioni opportunistiche (le più frequenti delle quali sono la polmonite da Pneumocistis e la candidiasi mucocutanea cronica), neoplasie (soprattutto sarcoma di Kaposi), situazioni prodromiche quali linfoadenopatia generalizzata: il tutto è accompagnato da una severa depressione della funzione T linfocitaria.

Attualmente vi sono numerose indicazioni che rendono l'HTLV III (Human T leukemia virus) il più probabile agente associato allo sviluppo dell'AIDS clinico.

I linfociti T con funzione helper (T4) sono marcatamente ridotti con un aumento relativo dei suppressor (T8), il tutto dà luogo ad un rapporto T4/T8 invertito.

I linfociti T non rispondono ai mitogeni e le reazioni di ipersensibilità ritardata sono abolite. Per contro è presente una ipergammaglobulinemia policlonale.

IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE

Neoplasie:	m. di Hodgkin - leucemie acute - leucemia linfatica cronica - mieloma - neoplasie non linfoidi
Infezioni:	rosolia - morbillo - virosi acute - lebbra - TBC - coccidioidomicosi - citomegalovirus
Farmaci:	steroidi - antimitotici
Malattie Autoimmuni:	LES - Artrite reumatoide - epatite cronica attiva
Stati proteinodisperdenti:	Enteropatie - sindrome nefrosica
Varie:	ustioni - diabete - uremia - cirrosi alcoolica - malnutrizione - splenectomia - invecchiamento

BIBLIOGRAFIA

1) Bonomo L., Dammacco F., Tursi A.: *Le sindromi da immunodeficienza.* Pozzi, Roma, 1979.
2) Bergsma D.: *Immunodeficiency in man ad animal.* Sinauer, Sunderland 1975
3) Cooper M.D., Lawton A.R., Miescher P.A., Muller-Eberhard P.: *Immune deficiency.* Springer, 1979, 184 p.
4) Good R.A. et Bach F.H.: *Bone marrow and thymus transplant: cellular enginnering to correct prymary immunodeficiency.* Clin. Immunol., 2, 65, 1971.
5) Good R.A. et Bergsma D. (Ed.): *Immunologic deficiency diseases in man.* National Foundation Press, New York, 1974.
6) Pollara B., Pickering R.J., Meuwissen M.J. et Porter I.H.: *Inborn errors of specific immunity.* Accademic Press, New York, 1979, 469 p.

A. FERRARA

Unità Sanitaria Locale n. 7 - Presidio Ospedaliero di Policoro
Divisione di Medicina Generale - Primario: Dr. G. LOCONTE

L'ITTERO POST-OPERATORIO

RIASSUNTO

Viene fatto il punto sulle attuali conoscenze riguardo all'ittero post-operatorio, un ittero che sta diventando sempre più frequente per il continuo aumento degli interventi chirurgici e che pertanto sta assumendo sempre più importanza come quadro nosografico autonomo. È un ittero che può riconoscere tre tipi di cause:
- aumento della produzione di bilirubina
- insufficiente funzione epatocellulare
- ostruzione delle vie biliari.

La sua diagnostica differenziale richiede un grande impegno e comporta l'uso di esami di laboratorio, ecografia, biopsia, radiologia.

L'ittero, inteso nella sua classica definizione di «colorito giallo o giallo-arancione o giallo-verdinico della cute, delle mucose e delle sclere», è, come tutti sappiamo, un sintomo guida nelle malattie epatobiliari.

Vi è però un ittero, l'ittero post-operatorio appunto, che sta assumendo il carattere di una sindrome nosografica autonoma, assai importante per i numerosi problemi diagnostici che comporta.

Si tratta di un ittero di osservazione sempre più frequente sia perchè è in continuo aumento il numero dei pazienti che si sottopongono ad intervento chirurgico, sia perchè è in continuo aumento il numero degli interventi complessi e di lunga durata e sia perchè è in aumento il numero dei pazienti che sopravvivono ai grossi interventi ed ai grandi traumatismi.

Normalmente dopo un intervento chirurgico, specie se particolarmente traumatizzante o di lunga durata, si può osservare la comparsa di un ittero con bilirubinemia che non supera mai i 2-3 mg./dl, a meno che non vi sia una insufficienza epatica conclamata o non vi sia stata una qualche complicanza intraoperatoria a carico delle vie biliari.

L'ittero post-operatorio può essere dovuto a tre tipi di cause:

1) Aumento della produzione di bilirubina con sovraccarico del fegato che non riesce a metabolizzarla
2) Insufficiente funzione epatocellulare
3) Ostruzione delle vie biliari extraepatiche

1 - Ittero da aumentata produzione di bilirubina

A sua volta l'ittero da aumentata produzione di bilirubina può essere dovuto a:

- Emolisi
- Emotrasfusioni
- Riassorbimento di ematomi o di sangue stravasato.

I pazienti operati possono essere portatori di alterazioni eritrocitarie di tipo emolitico, come la microcitemia o il deficit enzimatico di G6PDH, che possono essere aggravate sia dall'anossia, sia dal trauma operatorio, ma anche dall'uso di alcuni farmaci. Il deficit di G6PDH può risentire negativamente dell'uso di farmaci quali i sulfamidici, il CAF, la nitrofurantoina. Bisogna inoltre tener presente che vi sono farmaci, come l'alfa-metildopa, che possono dare emolisi indipendentemente dall'esistenza di un difetto congenito degli eritrociti.

L'iperbilirubinemia post-trasfusionale dipende dall'emolisi cui va incontro una parte degli eritrociti trasfusi, specie se il sangue non è fresco; è noto che, se il sangue è stato conservato per più di dieci giorni, circa il 10% degli eritrociti può andare incontro ad emolisi.

Un'altra causa di iperproduzione di bilirubina può essere il riassorbimento di vasti ematomi o di sangue stravasato.

In tutti questi casi si osserva solo l'aumento della bilirubina indiretta, mentre permangono invariate le transaminasi e la fosfatasi alcalina.

Il sovraccarico di bilirubina che così si forma può facilmente essere smaltito da un fegato normale, ma ciò non accade se vi è insufficienza epatica preesistente o se vi è insufficienza epatocitaria funzionale legata all'ipotensione o all'ipossiemia.

2 - Ittero da insufficiente funzione epatocellulare

L'incidenza maggiore di ittero post-operatorio, tuttavia, è da imputarsi ad alterazioni delle cellule epatiche, che possono andare da semplici fenomeni degenerativi a lesioni necrotiche vere e proprie.

L'ittero da insufficienza epatocellulare può manifestarsi con due quadri tipici:

- quadro simil-epatitico
- quadro ad impronta colostatica.

Il quadro simil-epatitico può dipendere da situazioni patologiche preesistenti all'intervento o che si stabiliscono durante l'intervento stesso come lo schock, l'ipotensione, l'ipossia, l'ischemia, l'esistenza di una sepsi o l'uso di farmaci direttamente epatotossici.

Il prototipo di queste forme epatotossiche è la forma da «alotano» che può dare un quadro simil-epatitico a volte mortale.

Il meccanismo con cui si instaura l'epatite da alotano non è del tutto chiaro. L'ipotesi che finora ha goduto di maggior credito ne attribuisce la genesi ad un meccanismo di ipersensibilità ritardata. L'alotano causerebbe una lesione cellulare iniziale ed agirebbe da agente sensibilizzante per cui farebbe seguito una lesione da ipersensibilità ritardata. Ciò spiegherebbe come, dopo 2-3 giorni dall'intervento, si osservino dei disturbi da reazione iperergica quali l'iperpiressia, la poliartralgia, il rash cutaneo, mentre le lesioni epatiche e l'ittero possono insorgere dopo un intervallo di tempo che va da alcuni giorni a qualche settimana, In accordo col meccanismo iperergico sarebbe anche il fatto che, quando vi sia stato un precedente intervento con uso di alotano, il periodo di latenza è più breve e la lesione epatica conclamata insorge entro 3-4 giorni dall'intervento.

Più recentemente è stata ipotizzata ed in parte anche provata la teoria del cosiddetto «metabolita tossico», teoria che sembra possa essere estesa anche ad altre epatiti da farmaci.

Secondo tale teoria l'effetto epatotossico è dovuto ad un metabolita che si forma durante il metabolismo epatico del farmaco. Tale metabolita è dotato di alta reattività nei confronti delle macromolecole

dell'epatocita con le quali si combina alterandone la struttura e la funzione; inoltre il «complesso metabolita-proteine-cellulari» è dotato di capacità antigenica per cui dà luogo a reazioni di sensibilizzazione.

Si tratta comunque di un'epatite caratterizzata dal rapido instaurarsi di insufficienza epatica grave che può portare a morte il paziente in breve tempo con quadro simile all'epatite fulminante e cioè ittero ingravescente, ipertransaminasemia, spiccata leucocitosi con eosinofilia, rapida riduzione del volume epatico, emorragie ed encefalopatia epatica.

Tale forma deve essere differenziata dall'epatite virale; infatti non bisogna scartare la possibilità di un'epatite da virus, sia A sia B, sia non A-non B, per l'eventualità che il paziente sia stato operato nel periodo prodomico dell'infezione e che lo stesso intervento abbia facilitato l'insorgenza della necrosi epatocellulare in un soggetto già portatore del virus. Queste forme però, specie quelle post-trasfusionali, hanno un periodo di latenza più lungo, hanno un andamento più benigno e, nel caso del virus B, presentano in circolo dei markers virali.

Infine bisogna ricordare che anche molti farmaci, come tetracicline, sulfamidici, eritromicina, clorpromazina, rifamicina, possono dare quadri simil-epatitici ad impronta più o meno colostatica.

Fra le forme di ittero da insufficienza epatocellulare abbiamo poi i quadri ad impronta colostatica il cui prototipo è la «colestasi intraepatica post-operatoria benigna». Essa insorge tipicamente in soggetti che hanno subito un intervento prolungato, in cui sia stata usata una notevole quantità di sangue, ma in seguito al quale non vi siano state complicanze generali, quali insufficienza renale o cardiaca, emorragie, ipotensione o sepsi.

Il quadro è caratterizzato da iperbilirubinemia diretta, aumento della fosfatasi alcalina e moderato aumento delle transaminasi.

A ciò corrisponde, dal punto di vista istologico, la presenza di trombi biliari, di scarsi fenomeni di necrosi e di moderata reazione infiammatoria linfomonocitaria. Questa forma è dovuta essenzialmente all'ipotensione, all'ipossia ed alla sepsi. La prognosi di questa forma è buona e scompare con il migliorare delle condizioni generali del paziente.

Simile a tale forma è quella che si osserva nella infezioni batteriche specie addominali e quindi in tutte le forme di peritoniti anche se localizzate, come gli ascessi appendicolari.

3 - Ittero da ostruzione delle vie biliari

L'ittero post-operatorio da ostruzione delle vie biliari è una evenienza piuttosto rara dipendente di solito da lesioni delle vie biliari

provocate durante l'intervento e passate inosservate. Esso si osserva soprattutto dopo un intervento sulle vie biliari, ma anche dopo una gastrectomia o dopo altri interventi sull'emiaddome superiore. Le lesioni dell'epatocoledoco, siano queste dovute a legatura o a taglio dello stesso, provocano un ittero entro la prima settimana dall'intervento, un ittero che è prevalentemente colostatico e quindi con aumento della bilirubina diretta, della fosfatasi-alcalina e solo con un moderato aumento delle transaminasi. L'ittero naturalmente è ingravescente e non risponde ad alcuna terapia, se non ad un intervento riparatore.

Un'altra causa di ittero post-operatorio può essere la presenza di un calcolo delle vie biliari passato inosservato all'intervento oppure alla presenza di calcoli epatici. Si tratta comunque di complicanze in via di diminuizione perchè un accurato studio radiologico peroperatorio associato a manometria possono scongiurarle.

Come si evince da quanto finora esposto, l'ittero post-operatorio pone numerosi problemi di diagnosi e di diagnosi differenziale per cui oltre ad una accurata anamnesi personale e farmacologica bisognerà procedere ai dosaggi di bilirubina, transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina, emocromo, alla ricerca di emoglobine patologiche, al dosaggio della G6PDH, alla ricerca dei markers virali dell'epatite B, all'ecografia epatica, all'eventuale biopsia epatica, eventualmente allo studio radiologico delle vie biliari, eseguendo, se necessario, una ERCP per via endoscopica.

La terapia sarà naturalmente medica o chirurgica a seconda del caso.

BIBLIOGRAFIA

1. Koff R.S. *Postoperative jaundice* Med. Clin. North Am. 59:823, 1975.
2. Lamont J.T., Isselbacher K.J. *Postoperative jaundice* N. Engl. J. Med. 288:305, 1973
3. Michell J.R., Jollow D.J. *Metabolic activation of drugs to toxic substances* Gastroenterology 68:392, 1975
4. Coppo M., Manenti F.: *Epatologia* UTET, 1981
5. *Summary of the national halothane study: Posible association between halothane anestesia and postoperative hepatic necrosis* J.A.M.A. 197:775, 1996
6. Gambassi G., Bianco A., *«Il danno epatico da farmaci»* in Gambassi G., Baserga A., Grusovin G.D., Bianco A., - *Il danno da Farmaci* Ist. It. Med. Soc. Edit. Roma, 1973.

A. FERRARA
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Presidio Ospedaliero di Policoro
Divisione di Medicina Generale - Primario: Dr. G. LOCONTE

GRAVIDANZA E CARDIOPATIE

La gravidanza induce già nella donna sana delle modificazioni cardiocircolatorie che sono di tre tipi:

- comportandosi la placenta come una fistola artero-venosa, vengono ad essere aumentati il volume ematico, la frequenza e la portata cardiaca, quest'ultima fino ad un massimo del 30-40% verso l'8° mese, per poi ritornare alla norma dopo il parto. A questa sindrome ipercinetica è dovuta la presenza frequente di un soffio sistolico; la pressione arteriosa sistolica invece rimane normale, mentre diminuisce quella diastolica;
- per quanto riguarda il ruolo svolto dagli ormoni, gli estrogeni tendono ad aumentare la portata cardiaca riducendo le resistenze vascolari periferiche e provocando il rilasciamento delle pareti venose, mentre il progesterone è responsabile della frequente iperventilazione materna;
- esistono poi problemi di ordine meccanico causati dall'aumento del volume uterino, ad esempio la ridotta superficie respiratoria per innalzamento diaframmatico e la compressione della cava inferiore, specie in posizione supina, alla quale consegue la diminuizione del

ritorno venoso con aumento della pressione idrostatica a livello degli arti inferiori, che dà una ragionevole spiegazione del lieve edema degli arti inferiori che si osserva nel 40% circa dei casi di gravidanza normale.

Nel peripartum inoltre l'intensità delle contrazioni uterine influenza l'emodinamica materna, con aumento della portata, della frequenza cardiaca e della pressione differenziale.

Queste modificazioni emodinamiche, che già impegnano l'apparato cardiovascolare della gestante sana, si ripercuotono negativamente sulle cardiopatie che precedono la gravidanza nel senso che lo stato gravidico aumenta i rischi di una paziente affetta da una cardiopatia congenita od acquisita. In genere si può dire che, se si ha un peggioramento clinico durante le prime settimane, il quadro tende ad aggravarsi ulteriormente e che, se la donna accusa disturbi durante una gravidanza, questi si ripresentano sicuramente nelle successive.

Oggi si può calcolare che in circa il 2% delle donne che iniziano una gravidanza viene riscontrata una cardiopatia; nell'80% dei casi secondaria alla malattia reumatica, nei rimanenti di natura congenita; questi ultimi tenderanno in futuro ad aumentare, anche perchè si presenteranno alla nostra osservazione le bambine sopravvissute con successo ad un intervento chirurgico correttivo.

Tra le altre cardiopatie che precedono la gravidanza ricordiamo che:

- le coronaropatie sono molto rare e non pongono problemi particolari;
- non è rara la presenza di aneurismi aortici che possono andare incontro a dissezione verso la fine della gravidanza o durante il puerperio;
- eventuali fistole artero-venose si aggravano nettamente.

Tra le valvulopatie reumatiche le statistiche indicano le seguenti frequenze:

- 65% stenosi mitralica;
- 24% insufficienza mitralica;
- 10-15% vizi mitro-aortici.

Tra le cardiopatie congenite le percentuali sono le seguenti:

- 25% persistenza del dotto di Botallo;
- 25% comunicazione interventricolare;
- 15% comunicazione interatriale
- 10% coartazione aortica;
- 4-5% tetralogia di Fallot.

Il problema che si presenta al medico di fronte ad una cardiopatia in gravidanza è quello di stabilirne la prognosi e di valutare le possibilità che ha la gestante di portare a termine la gravidanza.

Non esistono in proposito criteri assoluti. Il criterio più utile sembra essere la suddivisione in classi operata dalla New York Heart Association:

1ª Classe: Cardiopatia che non limita l'attività fisica. L'usuale attività non provoca disagio.

2ª Classe: Cardiopatia che limita in modo lieve l'attività fisica. Nessun disturbo a riposo. Fatica, dispnea e/o dolore anginoso dopo attività fisica usuale.

3ª Classe: Cardiopatia che limita notevolmente l'attività fisica. Nessun disturbo a riposo; i disturbi insorgono dopo attività inferiore a quella usuale.

4ª Classe: Cardiopatia inabilitante perchè impedisce qualsiasi attività fisica con disturbi che insorgono anche a riposo.

Durante la gravidanza si può avere il passaggio da una classe all'altra.

Le classi 1ª e 2ª sono praticamente esenti da mortalità, mentre questa raggiunge il 4-6% nelle classi 3ª e 4ª.

Un problema particolare è costituito dalla relazione tra ipertensione e gravidanza: la prima può precedere la seconda o rappresentarne invece una complicazione.

La gestante ipertesa non è soltato esposta ai rischi comuni di ogni iperteso, ma può andare incontro al complesso di disturbi definiti «tossiemia gravidica», con eventuale insufficienza placentare dovuta a coagulazione intravasale e conseguente ritardo di crescita fetale o, molto spesso, morte intrauterina. Si calcola che il 60% degli aborti spontanei siano in rapporto con uno stato ipertensivo in gravidanza. La malattia ipertensiva della gravidanza rappresenta oggi la causa più frequente di prematurità e morte neonatale ed è responsabile da un quinto ad un terzo di tutti i decessi materni.

Si tenga presente che è insidioso anche un modesto aumento pressorio, che va quindi trattato, all'inizio con riposo a letto e dieta iposodica e, se ciò non basta, con ipotensivi.

Clinicamente si distingue una «preeclampsia» (5% di tutte le gravide) con ipertensione, edema della parte superiore del corpo, proteinuria di almeno 0,5 g./die, angiospasmo retinico che interviene di solito nell'ultimo trimestre come forma primitiva o come complicazione di una precedente ipertensione, ed una «eclampsia», generalmente preceduta da grave cefalea ed accompagnata da convulsioni.

L'eclampsia si presenta nello 0,1% di tutte le gravidanze, con

maggior incidenza nelle primipare, nelle gravidanze gemellari, nei soggetti di razza nera; comporta una mortalità fetale del 20-25%, mentre quella materna si aggira sul 5-10%, in genere per emorragia cerebrale o per necrosi surrenalica.

Tra le malattie di interesse cardiologico che possono iniziare in gravidanza vi è la «cardiomiopatia peripartum o gravidica»: rara, caratterizzata da una grave sofferenza delle contrattilità cardiaca di origine ignota, presenta una evoluzione non di rado progressiva e letale pur potendo, in alcuni casi, guarire completamente.

Insorge nell'ultimo periodo della gravidanza o nel puerperio, in donne prive di antecedenti cardiaci o tare ereditarie, sotto forma di insufficienza ventricolare sinistra anche grave.

Il cuore è ipertrofico e, in special modo, dilatato; l'esame anatomopatologico mette in evidenza una spiccata cardiomegalia, con numerosi trombi murali, degenerazione cellulare, aumento del collagene, diminuzione delle miofibrille. Si tratta quindi di una malattia embolizzante (pericolo di embolia polmonare massiva!); molto comuni anche le aritmie e le turbe di conduzione. Nella maggioranza dei casi si ottiene la guarigione con la cura dell'insufficienza ventricolare sinistra, altrimenti è irrimediabilmente progressiva.

Possono inoltre insorgere durante la gravidanza:

- Tachicardie parossistiche sopraventricolari, aritmie extrasistoliche ventricolari (molto frequenti), fibrillazione atriale nei soggetti mitralici;
- Tromboflebiti agli arti inferiori con pericolo di embolia polmonare o di ipertensione polmonare da microemboli multipli;
- Sindrome ipotensiva da decubito per forte riduzione del ritorno venoso, tale da obbligare ad una posizione seduta costante durante le ultime settimane di gestazione;
- Congestione polmonare da ipervolemia, pur con cuore normale.

Per la drastica riduzione della mortalità materna per altre cause, quelle cardiache hanno ora il primo posto; tuttavia la mortalità complessiva delle cardiopatie in gravidanza è inferiore all'1%.

La causa che più spesso porta a morte la paziente è lo scompenso acuto di cuore spesso legato ad edema polmonare fulminante. Non è quindi l'evoluzione naturale della cardiopatia a condurre a morte.

Il periodo in cui più spesso sopravviene il decesso è fra la 30ª e la 32ª settimana, in corrispondenza con i massimi valori della massa sanguigna e della portata cardiaca, e subito dopo il parto per l'aumentato lavoro cardiaco legato al travaglio cui si accompagna aumentato ritorno di sangue dai territori inferiori del corpo.

Ai fini prognostici l'elemento di maggior valore è lo studio della capacità funzionale; utili indicazioni possono però essere fornite dai seguenti criteri:

- l'età della gestante superiore ai 35 anni
- lesioni cardiache che datano da più di 20 anni
- gravidanze plurime a breve distanza sono di sfavorevole valore diagnostico.

Le cardiopatie più sfavorevoli ai fini prognostici sono:

- stenosi mitralica di alto grado
- coartazione aortica
- cardiopatie congenite con comunicazione artero-venosa per la possibile inversione dello shunt.

Si considera che il periodo più propizio, per una cardiopatica, per portare a termine una gravidanza è fra i 20 ed i 30 anni.

Per migliorare la prognosi e per limitare il rischio di scompenso già dopo il primo trimestre, è opportuno che le gestanti cardiopatiche osservino particolari norme:

- ridurre l'attività fisica e, se occorre, osservare il riposo assoluto
- evitare tensioni emotive
- evitare l'anemia
- evitare cause di ipotensione
- evitare infezioni dell'apparato respiratorio
- evitare l'obesità
- evitare la ritenzione idrica.

Va infine ricordato che raramente la chirurgia cardiaca è necessaria per la sopravvivenza materna, anche se la commissurotomia mitralica è stata praticata con successo fino all'8° mese di gravidanza; infatti, nelle portatrici di stenosi mitralica, l'insorgenza di crisi di edema polmonare è un'indicazione all'intervento di commissurotomia.

La mortalità perinatale dei figli di madri cardiopatiche è superiore di circa due volte a quella dei figli di madri sane; ciò è imputabile in parte alla frequenza dei parti prematuri ed in parte al deficit ponderale di questi nati; la prognosi è naturalmente assai più sfavorevole per i figli di cardiopatiche delle classi 3ª e 4ª per i quali la mortalità si aggira intorno al 50%.

M. LOSCO, G. IPPOLITO, N. PIZZI
A. SPAGNUOLI, G. GALLO, A. MARTEMUCCI
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Divisione di Chirurgia Generale e Toracica. Primario: Dr. M. LOSCO

LA SOMATOSTATINA NEL TRATTAMENTO DELLE PANCREATITI ACUTE NOSTRE ESPERIENZE

RIASSUNTO

Gli AA. analizzano i risultati ottenuti mediante trattamento con somatostatina alla dose di 6000 mcg/die da pazienti affetti da pancreatite acuta edematosa ricoverati e trattati presso la Divsione di Chirurgia Generale e Toracica dell'Ospedale di Matera negli anni 1984-85.

Successivamente, tali risultati sono stati confrontati con analogo omogeneo gruppo di pazienti ricoverati fino al 1983 e trattati con glucagone.

Dall'analisi comparativa dei risultati clinici, delle complicanze e della mortalità, si trae un giudizio sostanzialmente positivo sull'impiego nelle pancreatiti acute edematose della somatostatina.

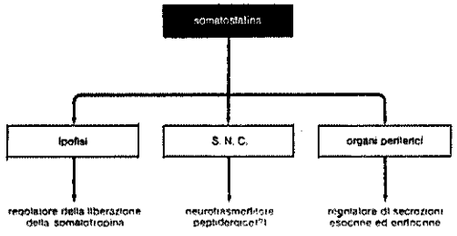
INTRODUZIONE

Il ruolo fisiologico della somatostatina è oggetto ancor'oggi, di attenta speculazione da parte di diversi Autori. Riassumendo le varie

voci bibliografiche in proposito, possiamo dividere, schematicamente, in tre «bersagli» il ruolo fisiologico della somatostatina (fig. n. 1):

1) - Azione a livello ipofisario;
2) - Azione a livello del S.N.C.;
3) - Azione a livello degli organi periferici.

FIG. 1 - RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEI POSSIBILI RUOLI FISIOLOGICI DELLA SOMATOSTATINA



A livello ipofisario, sembrerebbe che l'azione della somatostatina non sia soltanto di mero inibitore della liberazione dell'ormone della crescita, bensì quella più importante e globale di regolatore della funzione somatotropinica, essendo oltremodo discutibile ed incerto il ruolo ipotalamico sulla funzione somatotropinica stessa.

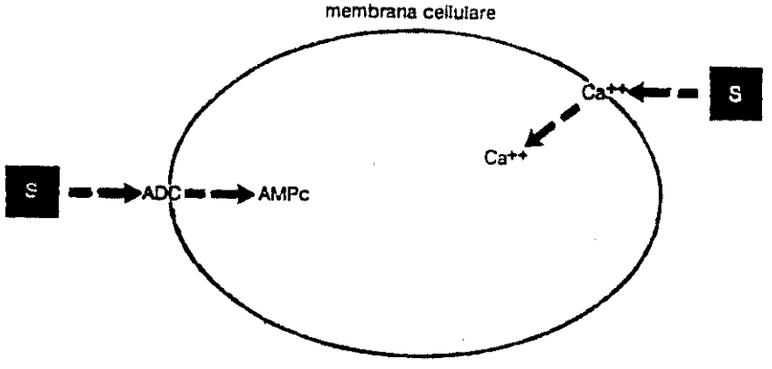
Generiche osservazioni su modificazioni comportamentali e motorie degli animali da esperimento sono state messe in correlazione con il costante riscontro di somatostatina in prossimità di terminazioni nervose cerebrali, spinale e periferiche.

A livello degli organi periferici, la somatostatina è presente lungo tutto il canale digerente ed è stato dimostrato che l'ormone è di origine locale essendo bassa la sua percentuale nel sangue circolante ed altrettanto ridotta la sua emivita.

Grosso modo, l'azione della somatostatina in corrispondenza del canale digerente e del pancreas, è rappresentata da inibizione completa delle funzioni secretorie di tali organi.

Varie ipotesi sono state avanzate per spiegare gli intimi meccanismi di tali azioni (fig. n. 2);

FIG. 2 - ILLUSTRAZIONE DEI POSSIBILI MECCANISMI D'AZIONE DELLA SOMATOSTATINA.



S = somatostatina
ADC = adenilciclasi
AMPc = adenosinmonofosfato ciclico

in un primo momento si pensò ad un effetto di blocco esercitato dalla somatostatina su tutti questi stimoli, ormonali, compresi, deputati a favorire il contenuto di AMPc endocellulare; più recentemente, è stato dimostrato che la somatostatina inibisce l'ultilizzazione del calcio a livello delle cellule bersaglio (Gerich, J.E. - Patton, G.S.).

Astraendo da tutti gli altri impieghi terapeutici della somatostatina, quale per esempio in corso di acromegalia, l'indicazione principale rimane, senza dubbio, quella correlata alla funzione del peptide a livello del canale digerente e del pancreas: correlazione che trova basi in tutta la patologia da ipersecrezione: emorragie acute dell'esofago, stomaco e duodeno ed anche le pancreatiti acute.

MATERIALE DI STUDIO

La ricerca è stata condotta su 23 pazienti in età media di 48 anni (range 19-76) di cui 11 di sesso femminile affetti da pancreatite acuta, ricoverati e trattati presso la Divisione di Chirurgia Generale e Toracica dell'Ospedale di Matera negli anni 1984-85.

La diagnosi di pancreatite acuta è stata posta sulla base del quadro clinico, dei dati di laboratorio (elevazione delle amilasi sieriche ed urinariche e della lipasemia) e di esami ecografici.

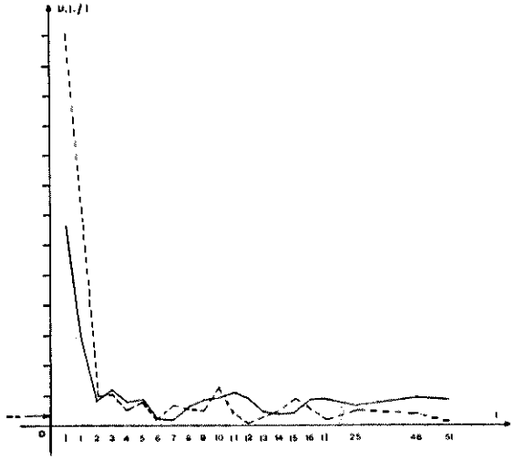
L'etiologia è risultata imputabile a calcolosi biliare in 16 casi (70%) e ad altre cause (spasmo prolungato dell'Oddi, odditesclerosante, ecc.) in 7 casi (30%).

A questi pazienti la somatostatina è stata somministrata alla dose di 600 mcg/die (in 4 somministrazioni) per infusione continua in soluzione salina bilanciata e per un periodo variabile da 72 a 120 ore.

La somatostatina è stata associata allo schema di terapia usualmente adoperato in questa malattia: aspirazione naso-gastrica, antienzimi, copertura antibiotica.

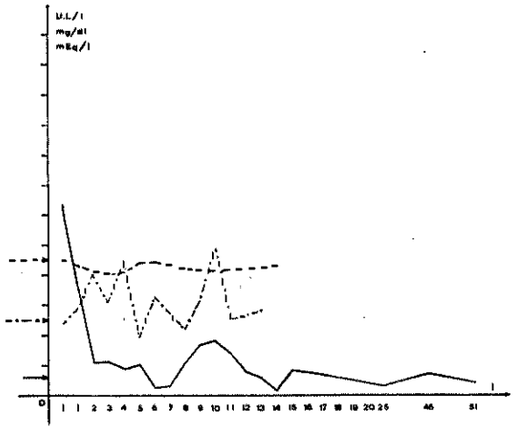
Nelle tabelle n. 1 e 2 è riportato il comportamento dei principali parametri bio-umorali (amilasemia, amilasuria, glicemia e calcemia).

TAB. 1 - CURVE DELLA AMILASEMIA ED AMILASURIA DEI 23 PAZIENTI TRATTATI CON SOMATOSTATINA



Amilasemia ——— 1 cm=500 U.I. ——→ vn
Amilasuria - - - - - - 1 cm=2.500 U.I.

TAB. 2 - CURVE DELLA LIPASEMIA, CALCEMIA E GLICEMIA DEI 23 PAZIENTI TRATTATI CON SOMATOSTATINA



Lipasemia ——— 1 cm.=500 U.I. ——→ vn
Calcemia - - - - - - 1 cm.=1 mEq. - - - - - -→ vn
Glicemia —·—·— 1 cm.=50 mg. —·—·—→ vn

Si nota (tab. 1) che entro i primi due giorni di trattamento i valori dell'amilasemia e dell'amilasuria particolarmente, subiscono una brusca caduta a riprova delle priorità antisecretive esplicitate dalla somatostatina a livello del pancreas esocrino.

Analogo comportamento (tab. 2) è da registrare per la lipasemia; il picco di incremento osservabile fra la 7ª e la 12ª giornata è da imputare ai tre casi di riacutizzazione del processo patologico risoltosi, comunque, con la ripresa della terapia somatostatinica.

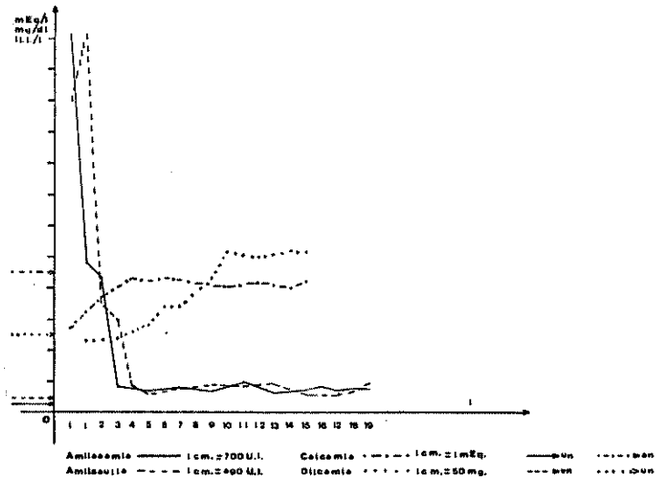
Si registra, altresì, un discreto incremento della glicemia che ha raggiunto il suo valore massimo di 300 g/100 ml in decima giornata in concomitanza con le riacutizzazioni: soltanto in questo caso è stata praticata terapia insulinica.

Grosso modo, la calcemia è rimasta sempre nei limiti della norma, raggiungendo il valore piú basso il 3ª giornata (dato medio) - 4 mEq/l - e prontamente trattata con calcio gluconato e vit. D.

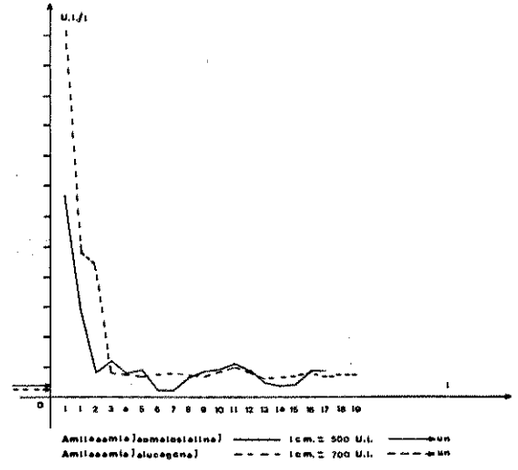
Analizzando gli stessi parametri in altro gruppo di soggetti trattati fino al 1983 con glucagone (tabb. n. 3-4-5-6), si è notato che il decremento dell'amilasemia e dell'amilasuria è stato altrettanto brusco, però

la normalizzazione dei valori si è ottenuta in 4ª giornata per la amilasemia e in 3ª giornata per l'amilasuria.

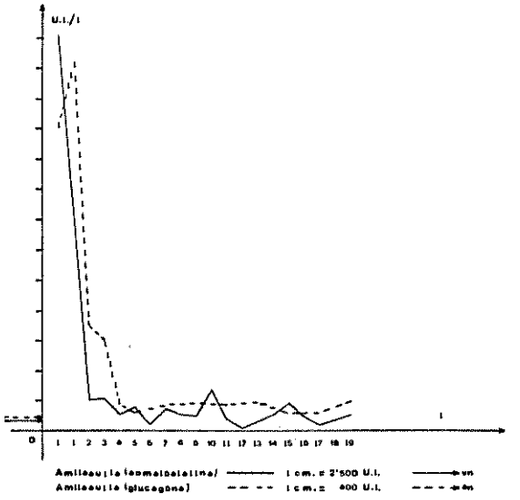
TAB. 3 - CURVE DELLA AMILASEMIA, AMILASURIA, GLICEMIA E CALCEMIA DEI 24 PAZIENTI PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON GLUCAGONE



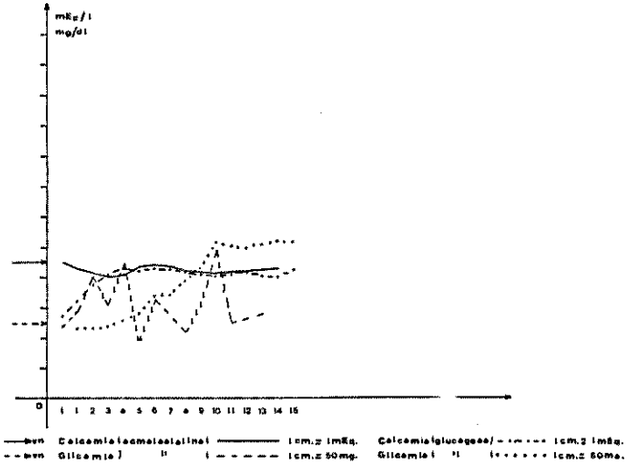
TAB. 4 - CONFRONTO DELLE CURVE DELLE AMILASEMIE FRA I 23 PAZIENTI TRATTATI CON SOMATOSTATINA ED I 24 PAZIENTI TRATTATI CON GLUCAGONE



TAB. 5 - CONFRONTO DELLE CURVE DELLE AMILASURIE FRA I 23 PAZIENTI TRATTATI CON SOMATOSTATINA ED I 24 PAZIENTI TRATTATI CON GLUCAGONE



TAB. 6 - CONFRONTO DELLE CURVE DELLE GLICEMIE E DELLE CALCEMIE FRA I 23 PAZIENTI TRATTATI CON SOMATOSTATINA ED I 24 PAZIENTI TRATTATI CON GLUCAGONE.



Analogamente, si è notato, rispetto ai casi trattati con somatostatina, un più deciso e progressivo incremento della glicemia.

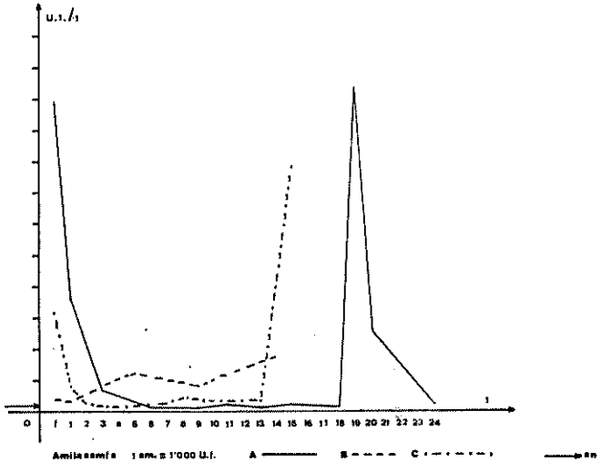
Le curve calcemiche di controllo sono pressocchè sovrapponibili anche se c'è da registrare una ipocalcemia iniziale dei pazienti trattati con glucagone.

È necessario, anche, sottolineare che, nell'ambito delle 23 osservazioni studiate e trattate con somatostatina, si sono verificati 3 casi di riacutizzazione della sintomatologia clinica unitamene ad elevazione dei dati bio-umorali.

Le riacutizzazioni sono insorte rispettivamente in 14ª, 18ª e 19ª giornata di ricovero.

La tab. n. 7 mostra l'andamento della amilasemia dei tre casi riacutizzati sin dal loro ingresso in Ospedale. Si precisa che sono stati considerati riacutizzati i casi in cui alla normalizzazione dei valori bio-umorali è seguito un incremento repentino degli stessi. La terapia con somatostatina è stata ripresa immediatamente secondo lo schema usuale.

TAB. 7 - CURVE DELLE AMILASEMIE DEI 3 CASI RIACUTIZZATI IN TRATTAMENTO CON SOMATOSTATINA



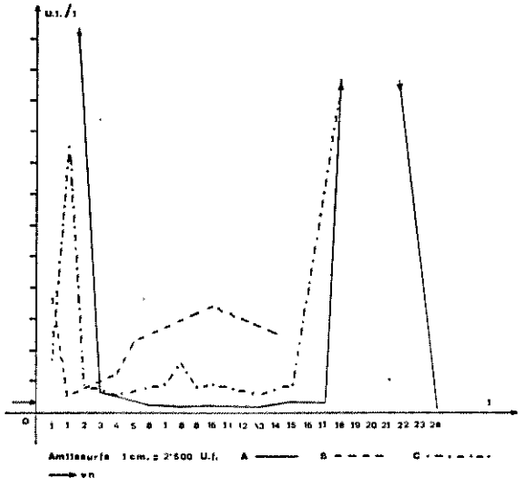
Le cause di tali riacutizzazioni sono da ricercare nel persistere della patologia responsabile della pancreatite acuta e non ancora rimossa.

Fra le complicanze legate alla patologia pancreatica registriamo 1 exitus ed 1 pseudocisti della testa successivamente e, con successo trattata chirurgicamente.

Dalla disamina della nostra casistica, il trattamento con somatostatina non ha fatto registrare alcun effetto collaterale degno di nota; anche lo studio dell'andamento della curva glicemica non ha portato a considerare significativi segni di dismissione dell'insulina e del glucagone soprattutto in soggetti insulino-dipendenti, non registrandosi brusche variazioni dell'assetto glicemico.

La tab. n. 8 si riferisce alla curva dell'amilasuria dei tre casi riacutizzati.

TAB. 8 - CURVA DELLE AMILASURIE DEI 3 CASI RIACUTIZZATI IN TRATTAMENTO CON SOMATOSTATINA.



CONCLUSIONI

La molteplicità e l'incertezza dei fattori etiopatogenetici, la frequente gravità della sintomatologia, l'aleatorietà della terapia chirurgica, l'elevata mortalità legata alla pancreatite acuta motivano la

costante ricerca di provvedimenti terapeutici in grado di migliorare la prognosi di questa affezione.

Dall'esame dei risultati riportati nelle precedenti tabelle scaturisce un giudizio sostanzialmente favorevole all'uso della somatostatina nel trattamento delle pancreatiti acute.

Grosso modo, possiamo concludere che il trattamento con somatostatina rappresenta un sensibile passo in avanti per la terapia «sintomatica» della pancreatite acuta; tale miglioramento è dimostrato sia clinicamente (scomparsa precoce della sintomatologia algica ed altrettanto precoce ricanalizzazione intestinale) sia obiettivamente, con normalizzazione in 2ª giornata dei comuni dati bio-umorali, a fronte dei soli 3 casi (13%) di recidiva incorsa, però, in soggetti in cui la causa della pancreatite non era stata ancora rimossa.

L'incidenza di complicanze è valutabile nel 4,1% dei casi (l'osservazione di pseudocisti pancreatica successivamente operata con successo); soltanto un paziente è andato incontro ad exitus: ne consegue che i casi guariti ammontano al 95,9%.

Sono questi risultati molto significativi perchè nettamente migliori di quelli ottenuti con trattamento mediante glucagone (nostra esperienza: 24 casi con mortalità del 5,5% e conplicanze del 40%) o senza alcuna terapia specifica (in questo caso la mortalità ha superato il 15% delle nostre vecchie osservazioni e le complicanze il 50%).

Concludendo, siamo completamente soddisfatti dell'attività farmacologica della somatostatina in corso di pancreatite acuta anche se non dobbiamo tralasciare l'aspetto della «plurifocalità» terapeutica, nel senso che il trattamento medico non è esclusivo appannaggio della somatostatina ma necessita di altri presidi quale, in primo l uogo, il vecchio ma sempre valido sondino nastro-gastrico.

Un'ultima parola va spesa per la tanto avversata terapia chirurgica della pancreatite acuta edematosa: onestamente, noi Chirurghi concordiamo con quanti ritengono indispensabile il trattamento medico della affezione, però è altrettanto importante ed improcrastinabile la rimozione chirurgica della causa etiologica (nella ns. esperienza la coletiasi è imputata nel 70% dei casi, le discinesie ed i disordini motori dell'albero biliare o dello sfindere di Oddi - cosiddette pancreatiti acute criptogenetiche - nel restante 30% dei casi) per una complementarietà di approccio terapeutico radicale di questa affascinante ma quanto mai ambigua entità patologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Geich J.E., Patton G.S. *Somatostatin: physiology and clinical applications*, Med. Cl. North Am. 62, 375, 1978
2. Donahue P.E. ed al. *Vasoactive drugs in acute pancreatitis*, Arch. Surg., 447, 119, 1984
3. Favia G., Feltrin A., Varotto S., Zotti D., D'Amico D. *L'impiego della somatostatina nel trattamento della pancreatite acuta (nostra esperienza)*, A. di Chir., vol. III, 81-88, 1983
4. Valle P et al. - Atti del 13° Congr. Naz. S.I.C.U., Venezia 107, 1983.
5. Fegiz G. et al. *Clinical contribution on acute pancreatitis therapy with somatostatin.* Atto intern. workshop on therapeutic effect of somatostatin, 1983
6. Speranza V., Mennini G. *Patologia pancreatica e somatostatina 14 (SRIF). Considerazioni sulla nostra esperienza clinica.* Ter. Ess. in Clinica n. 8/9, 1985.
7. Boffi L. *La pancreatite acuta postoperatoria: prevenzione e trattamento*, Gen. Surg. n. 4, 329-331, 1983.
8. Comentale A., Romano G., Straziuso G., Russo M., Ricciuti G. *Nostra esperienza sull'impiego della somatostatina.* Atti Soc. Luc. Med. e Chir., 1984.

A.R. PADULA, M. VIZZIELLO, L. SPERADDIO
L. DI PALMA, L. AIELLO, C. D'AURIA*
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Divisione di Oculistica - Primario: Dr. L. SPERADDIO
**Servizio di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica* - Primario: Prof. C. D'AURIA

CONSUNTIVO CLINICO-STATISTICO DI UNDICI ANNI DI CRIOESTRAZIONE DELLA CATARATTA

INTRODUZIONE

L'introduzione della tecnica di crioestrazione per l'intervento di cataratta nella pratica chirurgica routinaria dell'oftalmologo ha segnato un notevole progresso, semplificando una metodica molto più indaginosa e traumatizzante per il paziente, oltre che foriera di frequenti complicazioni, come era l'estrazione con la pinza di Arruga.

L'uso di procedimenti di congelazione a scopo chirurgico in campo oculistico risale a molto tempo addietro e fece seguito ad acquisizioni criochirurgiche ottenute in dermatologia agli inizi del secolo.

Nel 1928 Jacob e Vale cominciarono ad usare un criocauterio ad acetone ed anidride carbonica per trattare lesioni della cute palpebrale ed alcune forme congiuntivali, tra cui il tracoma, le congiutiviti allergiche e le follicosi congiutivali.

Gli stessi Autori auspicarono di poter estendere questa nuova metodica chirurgica ad affezioni del bulbo oculare, pur consci delle numerose difficoltà e delle incognite a cui si andava incontro.

Nel 1961 Krwawicz pensò di usare la criochirurgia per estrarre la cataratta, mettendo a punto una strumentazione sicura e rapida, che limitava al massimo le complicanze temute.

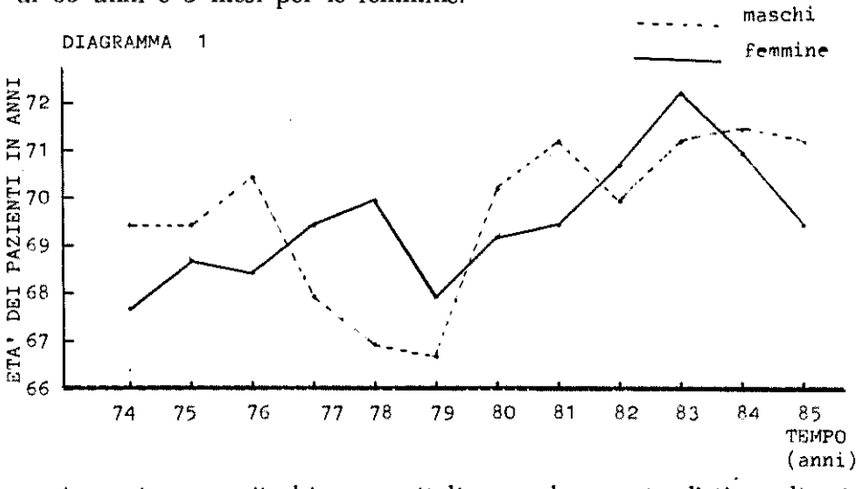
Tale strumentazione si avvaleva di gas refrigeranti, come l'anidride carbonica oppure dell'azoto liquido: queste sostanze, sotto pressione, consentivano la formazione di un alone di congelamento alla punta di un criodo metallico, che coinvolgeva la struttura capsulare del cristallino, consentendo una trazione dolce e graduale.

Nel nostro Ospedale tale tecnica fu introdotta nel 1974. A distanza di undici anni, abbiamo quindi condotto, nel nostro Reparto, un'analisi statistica degli interventi di cataratta, praticati dal '74 all'85 con tale tecnica, sulla quale riferiamo.

SOGGETTI E METODI

La nostra casistica consta di 986 pazienti, di cui 464 (47,1%) di sesso maschile e 522 (52,9%) di sesso femminile.

L'età media di tali pazienti era di 69 anni e 9 mesi per i maschi e di 69 anni e 8 mesi per le femmine.



A questo proposito bisogna sottolineare che, mentre l'età media risulta pressochè equivalente nei due sessi nell'arco di 11 anni, mostra invece sensibili oscillazioni se considerata anno per anno (Diagramma 1); dal grafico si nota una tendenza all'incremento dell'età media alla quale ci si sottopone all'intervento, cui è sicuramente da porsi in relazione all'allungamento della vita nella nostra Provincia.

Le tecniche anestesiologiche da noi dadottate sono le seguenti:

a) nel 29,9% dei casi (295 occhi), tra cui numerosi quelli ad alto rischio, perchè portatori di malattie del ricambio, respiratorie e cardiocircolatorie, è stato impiegato il CT 1341 o Althesin come anestetico di induzione e di mantenimento.

L'Althesin è stato iniettato per via endovenosa lenta alla dose di 0.6 mg/Kg; la narcosi è proseguita con piccole dosi subentranti dello stesso farmaco ogni 3-4 minuti.

L'effetto più importante è stato quello ottenuto sulla P.O., diminuita subito dopo l'induzione, in media, di circa 3 mmHg, e dopo 5 minuti di circa 7 mmHg. L'ipotensione endooculare si è protratta per circa 120 minuti. Si è inoltre ottenuto: modica ipotesione generale con tachicardia; assenza di risposte psicomotorie abnormi; risveglio pronto in assenza di tosse o vomito;

b) nel 68,1% dei casi (671 occhi) abbiamo utilizzato la neuro-leptoanalgesia + sedazione + anestesia loco-regionale. Si è così ottenuta un'ottima sedazione psichica, l'acinesia della muscolatura estrinseca dell'occhio e delle palpebre, l'anestesia dell'occhio ed un effetto neurolettico, determinano dall'associazione del Fentanil, alla dose variabile, a seconda del peso e dell'età del paziente, da 1 mg a 1,5 mg, e del deidrobenzoperidolo. Tale metodica era preceduta dalla somministrazione, per via endovenosa, di un vagolitico, l'atropina, in dose standard di 0,50 mg, e di un benzodiazepinico, il diazepam, alla dose di 30 mg diluiti in acqua distillata.

I farmaci somministrati hanno determinato una buona ipotonia endooculare (8 mmHg dopo 10 minuti). Tali valori di P.O. si sono normalizzati dopo 30 minuti dalla fine dell'intervento. La stabilità cardiocircolatoria è stata perfettamente controllata dai bassi dosaggi succitati; la funzionalità respiratoria è stata eccellente; il risveglio è stato ottimo e non si è accompagnato a tosse o vomito;

c) nel 2% dei casi (20 occhi) abbiamo eseguito l'intervento per cataratta con l'esclusiva tecnica dell'anestesia loco-regionale. Tale scelta era stata obbligata per l'alto rischio operatorio che quei pazienti presentavano. L'anestesia loco-regionale veniva eseguita attraverso l'iniezione retrobulbare di 1.5 c.c. di Carbocaina al 3% e con l'infiltrazione periorbitaria di altri 10 c.c. dello stesso farmaco.

L'intervento chirurgico veniva effettuato, tranne due eccezioni, sempre su un solo occhio, sia per esplicita richiesta dei pazienti, sia per una maggiore tranquillità prognostica da parte degli operatori.

APPARECCHIATURA

Nel nostro Reparto usiamo una criosonda della OPTIKON con un diametro di 0,6 mm. Il sistema di raffredamento è costituito da un dispositivo in grado di raggiungere la temperatura di congelamento dell'anidride carbonica in pressione, gas da noi preferito per motivi di praticità.

La punta della criosonda viene appoggiata delicatamente sulla regione preequatoriale della capsula della lente. Azionando un comando a pedale, si provoca il raffreddamento della sonda a -30° C; il chè determina la formazione di una sfera di ghiaccio sulla zona di cristallino contattata, consentendo l'operazione di estrazione.

TECNICA OPERATORIA

L'apertura della camera anteriore viene da noi abitualmente eseguita con il bisturi di Graefe, praticando un taglio trasversale tre le ore 9 e le ore 3, fino a formare un lembo congiuntivale a base limbare. Il taglio, se necessario, viene allargato con un cheratotomo. Si pongono, dunque, dei punti preventivi alle ore 10 e alle ore 2 con del Vicryl 8-0, che consentono una pronta chiusura della camera, qualora si verificassero complicanze intraoperatorie.

Si esegue, quindi un'iridectomia basale o, in alternativa, una iridotomia, sempre in sede basale. Quindi si procede all'estrazione: ottenuta la zona di congelamento sul cristallino, si imprimono alla criosonda delicati movimenti oscillatori, in modo da rompere le fibre zonulari, che ancorano il cristallino al corpo ciliare. Con una dolce trazione, il cristallino viene estratto attraverso il forame pupillare.

L'intervento si conclue con le suture corneo-scerali e congiuntivali.

RISULTATI

Nel 91,8% degli occhi operati (905) si è ottenuta una crioestrazione intracapsulare. Tale percentuale è discriminatamente maggiore nelle femmine (48,5%) che nei maschi (43,3%).

Nel rimanente 8,2% dei casi (81 occhi) si è, invece, determinato una complicazione intraoperatoria: la rottura della capsula anteriore del cristallino, con la conseguente necessità di praticare un accurato lavaggio delle masse fuoriuscite, per ottenere la completa pulizia del campo operatorio.

Altra complicanza intraoperatoria, verificatasi nel 4,9% dei casi (49 occhi), è stata la fuoriuscita di vitreo attraverso la breccia operatoria, che ha reso necessaria, nei casi più eclatanti, una vitrectomia estemporanea. Tale complicazione, equamente distribuita nei due sessi nei casi da noi trattati, rientra in pieno nelle casistiche mondiali, che riportano percentuali variabili tra il 2 ed il 5%.

Una terza complicazione intraoperatoria, invero quasi trascurabile (0,4%), che abbiamo riscontrato nella nostra casistica è stata la iridodialisi. Si trattava di occhi la cui pupilla non si era sufficientemente dilatata, poichè l'iride era aderente al cristallino in zona non esplorabile.

Altro evento temuto durante l'intervento per cataratta è l'emorragia espulsiva. Fortunatamente, nel nostro Reparto, si è presentata solo nello 0,3% dei casi, per un'improvvisa elevazione della pressione arteriosa durante l'atto operatorio, che ha determinato tale disastrosa complicanza, con il risultato della perdita funzionale dell'occhio.

Accenneremo, adesso, alle complicazioni post-operatorie:

- endooftalmite: si è riscontrata nello 0,3% dei casi. La sua incidenza è da porsi in relazione alla presenza di una condizione settica misconosciuta o sottovalutata al momento dell'ntervento e non rilevabile dagli esami di laboratorio svolti routinariamente. È da notare che tale disgraziata occasione si è verificata soltanto all'inizio della nostra esperienza ed in un modestissimo numero di casi;
- distacco di retina: dalla nostra casistica emerge un dato confortante; i casi pervenuti alla nostra osservazione sono stati soltanto una decina (1%), dato non del tutto attendibile, perchè non sempre è stato possibile eseguire controlli precisi a distanza di tempo, sia per la trascuratezza degli stessi operati, sia per la distanza dei Comuni di residenza dei pazienti dal Capoluogo;
- astigmatismo post-operatorio: in tutti i pazienti da noi operati, l'apertura della camera anteriore in sede superiore ha avuto come sequela un astigmatismo post-operatorio contro regola, spesso anche di notevole entità, che però, con il passare degli anni, ha manifestato graduale riduzione. Le teorie per spiegare tale frequente complicazione sono numerose: sicuramente la sede dell'incisione, il materiale di sutura e la tecnica di sutura hanno una notevole influenza. Il cedimento della ferita casuerebbe un astigmatismo contro regola, mentre la compressione della stessa ferita darebbe luogo ad astigmatismo secondo regola.

CONCLUSIONE

Dai dati emersi dalla nostra indagine, possiamo concludere che la tecnica crioestrattiva rappresenta a tutt'oggi un valido ausilio chirurgico nell'estrazione della cataratta senile, perchè essa ha consentito di ridurre drasticamente la rottura della capsula anteriore con la pinza di Arruga, consentendo così una notevole riduzione dell'incidenza di cataratte secondarie che, ricordiamo, fino all'avvento della crioestrazione, raggiungevano percentuali del 29,5%.

Le percentuali di complicanze, rilevate nel nostro Reparto, sono in sintonia con quelle enunciate da altri Autori, con dati rilevanti nei rispettivi Ospedali di appartenenza.

Tuttavia, non bisogna dimenticare che la chirurgia della cataratta è in continua evoluzione e che, in epoca recente, ha notevolmente affinato le proprie tecniche, con l'introduzione nella pratica della facoemulsificazione, della laser chirurgica, in alcune forme di cataratta, e della impiantologia di lenti intraoculari per la correzione dell'afachia chirurgica.

Tali nuove metodiche, affascinanti per il futuro che potranno riservare alla chirurgia oftalmica e per i risultati sempre più brillanti, rappresentano il traguardo che il nostro Reparto si prefigge di raggiungere nei prossimi anni.

BIBLIOGRAFIA

1. Amoils, S.P.: *Progress in cryoextraction of the lens.* Read before the Primum Forum Ophthalmologicus, Bogota, 1970;
2. Cerasoli J.R., Hasner D.: *A fallow-up study of vitroeus loss during cataract surgery managed by anterior vitrectomy.* Am.J. Ophthalmol. 71: 1040, 1971;
3. Croll M., Croll L.J.: *Cryoextraction of cataracts in 351 consecutive cases.* Am.J. Ophtalmol. 66: 875, 1986;
4. Eve F.R., Troutman R.C.: *Placement of sutures used in corneal incision.* Am.J. Ophthalmol 82: 786, 1976;
5. Luntz M.M., Livingston D.G.: *Astigmatism in cataract surgery.* Br.J. ophthalmol. 61: 360. 1977;
6. Polinnikov J.K. and Kolenko E.A.: *Semi-conductive apparatus for intracapsular cataract extraction.* Oftal. Zhur, 8 563-566, 1953;

7. Worthen D.M., Brubaker R.D.: *An evaluation of cataract cryoextraction.* Arch. Ophthalmol, 79: 8, 1968;
8. Zanen J.: *La cryoextraction de la cataracte.* Bull. Soc. Belg. Ophthal. 140, 379-408, 1965.

M. AUTILIO, V. LAVIERI, A. PENNACCHIA G. TRAMICE,
M. VIA, A. MAIOLI, G. LAUGELLO,
A. LEONE DE MAGISTRIS, A. DE LUCA*, B. IERARDI*

Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Divisione di Medicina Generale - Primario: Dr. V. LAVIERI
*Divisione di Geriatria - Primario: Dr. A. DE LUCA

STUDIO EPIDEMIOLOGICO SU 1630 PAZIENTI RICOVERATI PER VASCULOPATIA ACUTA CEREBRALE DAL 1980 AL SETTEMBRE 1985 PRESSO LE DIVISIONI DI MEDICINA GENERALE E GERIATRIA DELL'OSPEDALE S. CARLO DI POTENZA

RIASSUNTO

Gli autori hanno condotto uno studio retrospettivo su 1630 pazienti ricoverati per vasculopatia acuta cerebrale presso i reparti di medicina generale e geriatria dal 1980 al 1985. I risultati hanno evidenziato che tale patologia ha determinato un'incidenza variabile dal 9,22% al 16,6% sul totale dei ricoveri dei nostri reparti. Non si sono rilevate differenze significative con altre casistiche per l'incidenza di ictus completi di natura ischemica, mentre risultano più numerosi nella nostra popolazione i RIA e le Emorragie cerebrali. Si è ancora evidenziato in accordo con altre casistiche, che la morbilità per malattie vascolari dell'encefalo è più frequente nel sesso maschile nel V° e VI° decennio di vita, l'inverso si verifica nell'VIII° decennio. Lo studio dei rapporti con le stagioni ha mostrato una maggiore incidenza di patologia nei mesi autunno invernali, soprattutto nel sesso femminile.

Le vasculopatie acute cerebrali sono un pesante fardello che la società, le famiglie ed i pazienti debbono sopportare.

Negli U.S.A. nell'anno 1981 sono deceduti per questa patologia circa 164.000 americani, mentre si calcola che siano ancora in vita, con esiti più o meno invalidanti, circa 1.870.000 (1,2).

Si stima inoltre che nel 1976 le vasculopatie cerebrali abbiano procurato un danno economico agli U.S.A. di oltre 6,6 bilioni di dollari (3).

In Italia i dati ISTAT relativi al 1982 e 1983 riportano una mortalità globale per disturbi circolatori dell'encefalo pari rispettivamente a 72.682 (1982) e 76.009 (1983). Tali valori costituiscono la seconda causa di morte per malattie del sistema circolatorio e la terza causa di morte in generale (4). Per quanto riguarda i fattori geografici i dati globali ISTAT relativi alla mortalità per malattia cerebrovascolare nel 1982 non rilevano differenze significative nella popolazione italiana residente nel centro-nord e nel mezzogiorno. Al contrario i dati del 1982 relativi alla popolazione residente in Basilicata evidenziano che la malattia cerebrovascolare è la causa più frequente di morte con 749 casi, rispetto ai 702 casi secondari a neoplasia, e ai 565 casi dovuti a malattia coronarica (7).

Scopo del presente lavoro è studiare in una popolazione di ricoverati presso le nostre divisioni, l'importanza di alcuni fattori epidemiologici, anche considerati dalla letteratura moderna come fattori di rischio: l'età, il sesso, il clima e la stagionalità.

MATERIALE E METODO

In uno studio retrospettivo abbiamo rilevato che dal gennaio 1980 al settembre 1985 sono stati ricoverati presso le divisioni di Medicina Generale e Geriatria dell'Ospedale S. Carlo di Potenza 1630 casi di vasculopatie acute cerebrali.

Sono stati presi in considerazione vari parametri quali l'incidenza della patologia sul totale dei ricoveri, l'età, il sesso dei pazienti, la stagionalità e per i casi ricoverati in Medicina Generale si sono ricercati i diversi rapporti tra: ictus ischemici completi, ria ed emorragie con l'esclusione della emorragia sub-aracnoidea.

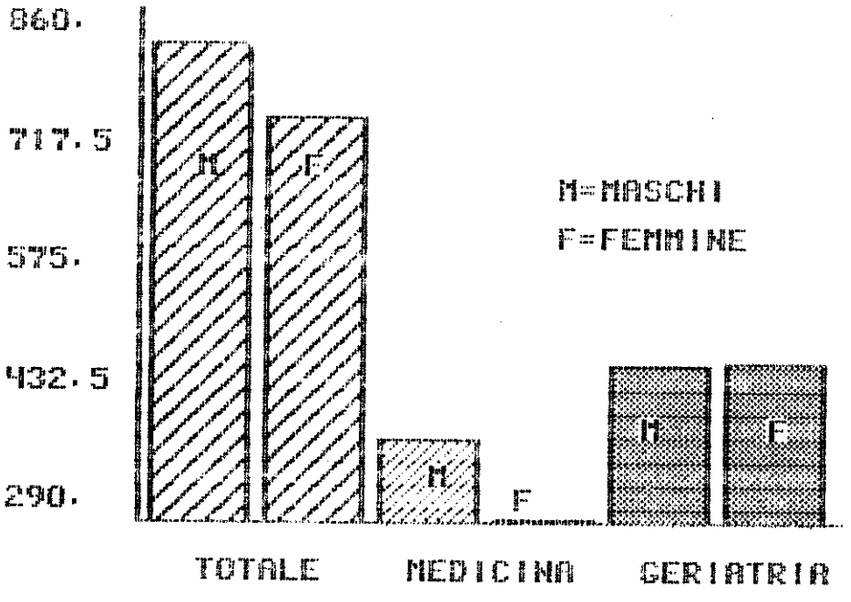
Si precisa che abbiamo raggruppato sotto il termine RIA o attacchi ischemici reversibili, gli episodi di ischemia cerebrale focale a regressione pressocchè completa nel giro di 24 ore (TIA o attacchi ischemici transitori) oppure nel termine di 3 settimane (RIND o deficit neurologici ischemici reversibili).

Le differenze tra i vari gruppi sono state sottoposte ad analisi matematica per valutarne la significatività statistica mediante il calcolo dell'errore standard.

RISULTATI

Nel periodo in questione si sono avuti 681 casi di vasculopatie acute cerebrali su 7384 ricoverati nella Divisione di Medicina Generale (pari a circa il 9,22%) di cui 386 su 3786 di sesso maschile (10,1%) e 295 su 3598 di sesso femminile (8,1%). Nello stesso periodo presso la Divisione di Geriatria sono stati ricoverati complessivamente 5715 ammalati di cui 950 per vasculopatia acuta cerebrale (pari a circa il 16,6%) così ripartiti fra i due sessi: maschi 473 casi su 3335 (14,1%); femmine 477 casi su 2380 (20%). (Tab. 1)

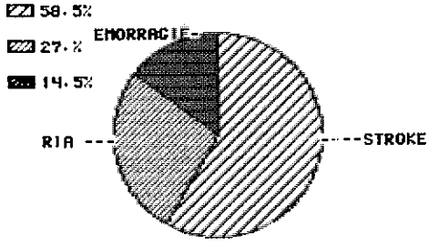
TAB. 1 - NUMERO COMPLESSIVO DI RICOVERI PER CVA DIFFERENZIATO PER DIVISIONE E SESSO

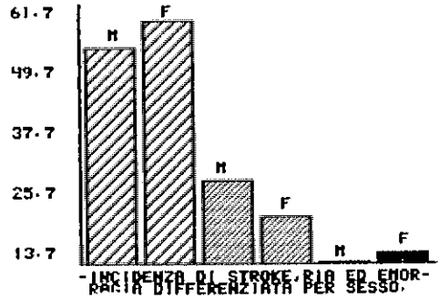


Considerato che i pazienti affetti da cerebrovasculopatia acuta sono stati in massima parte ricoverati presso le nostre divisioni, e che nello stesso periodo si sono avuti 148.000 ricoveri complessivi nel nostro nosocomio (5), si può evincere da questi dati che tale patologia costituisce l'1,1% circa di tutti i ricoveri del S. Carlo.

Suddividendo a seconda della diagnosi (Ictus ischemici completi, RIA ed Emorragia cerebrale) i pazienti ricoverati presso la divisione di Medicina Generale, abbiamo riportato i seguenti valori: ictus completi 396 casi. RIA 183 casi; Emorragia 99 casi, con una incidenza percentuale complessiva pari rispettivamente al 58,1%; 26,8%; 14,5% (Tab. 2).

TAB. II - INCIDENZA DI STROKE, RIA ED EMORRAGIA NELLA POPOLAZIONE ESAMINATA





Nel sesso maschile tali percentuali sono state pari a 56,2; 30,0; 13,7; mentre nel sesso femminile rispettivamente 61,7; 22,7; 15,6. Anche se non sarebbe corretto fare dei raffronti con studi epidemiologici effettuati su popolazioni diverse, prospettici, con periodo di osservazione ultraventennale e numericamente sufficienti, ci sembra opportuno evidenziare che le incidenze sopra menzionate non si discostano di molto da quelle scaturite dallo studio Framingham, almeno per quanto

riguarda l'ictus completo, riscontrato con una frequenza pari a circa il 66-75%. Nella nostra casistica al contrario, si nota una maggiore incidenza di RIA e soprattutto di Emorragia cerebrale, che nello studio di Framingham hanno una frequenza rispettivamente pari al 10-12% e 5-7% (6).

I Tia quindi in questa casistica sembrano pochi, ma probabilmente almeno la metà degli infarti cerebrali, inclusi sono stati preceduti da uno o più episodi ischemici transitori. Inoltre nella nostra popolazione abbiamo raggruppato TIA e RIND, che pare abbiano una patogenesi comune, e ciò potrebbe ulteriormente aumentare la differenza.

Al contrario le emorragie cerebrali sono sicuramente più numerose nel nostro campione, anche confrontando i dati con quelli dell'Harvard Stroke Registry e di Mohr che ascrivono all'emorragia una incidenza percentuale pari a circa il 10% e 7% rispettivamente (8) (9). Ciò potrebbe giustificarsi con lo scarso controllo di alcuni fattori di rischio e soprattutto dell'ipertensione arteriosa, realizzato dalla nostra popolazione rurale.

Non bisogna dimenticare infatti che secondo i dati ISTAT 1982 in Basilicata la malattia ipertensiva provoca il 10,5% di casi mortali nel gruppo delle malattie dell'apparato circolatorio, Tale incidenza è la più alta tra tutte le regioni italiane ed è piú del doppio rispetto a quelle regioni centro-settentrionali ad alto sviluppo socio-economico (Fig. 1).

FIG. 1 - DATI ISTAT 1982

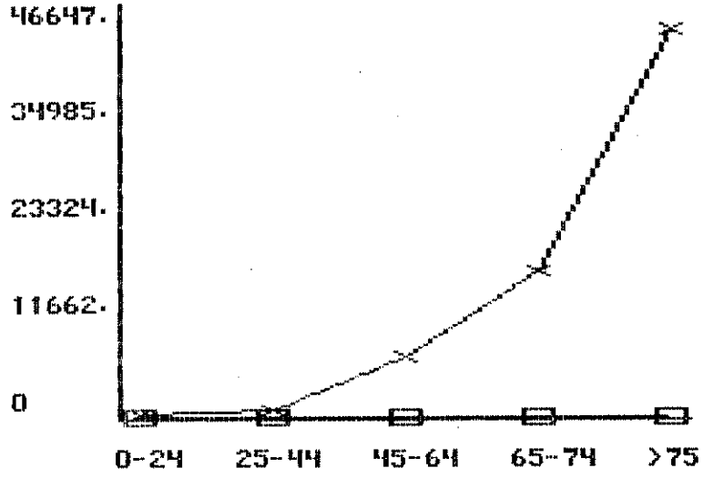
MORTI PER MALATTIA DELL'APPARATO CIRCOLATORIO: 245.068
MORTI PER MALATTIA IPERTENSIVA: ITALIA 15.444; % MAL. APP. CIRC. 6,30%

REGIONE	%	REGIONE	%
BASILICATA	*10,5*	*UMBRIA*	*5,7*
MOLISE	*10,2*	*MARCHE*	*5,29*
PUGLIA	*9,1*	*LOMBARDIA*	*5,1*
SICILIA	*8,9*	*FRIULI*	*5,05*
LAZIO	*8,45*	*PIEMONTE*	*4,7*
CALABRIA	*8,2*	*EMILIA R.*	*4,62*
CAMPANIA	*7,9*	*V. d'AOSTA*	*4,66*
ABRUZZI	*7,89*	*VENETO*	*4,69*
SARDEGNA	*7,03*	*TRENTINO A.A.*	*4,4*
LUGURIA	*6,7*	*TOSCANA*	*3,59*

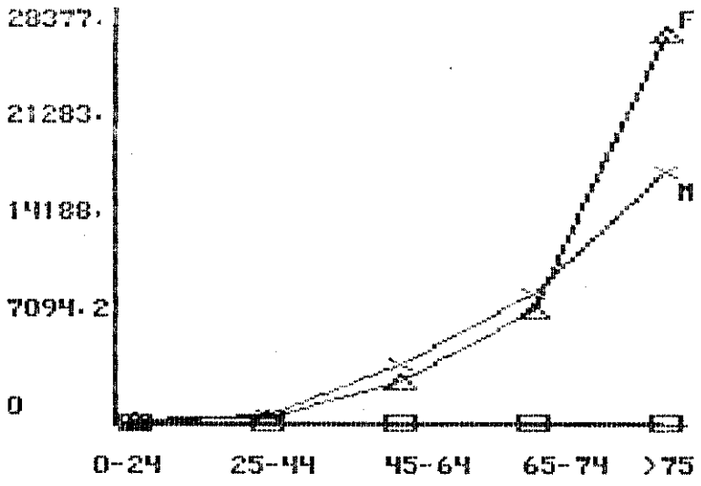
SESSO ED ETÀ

Le vasculopatie cerebrali acute prevalgono nel sesso maschile di circa il 30% prima del 65° anno di vita. Questa differenza con l'altro sesso si annulla nell'età avanzata (1). Nel 1976 il 77,3% dei pazienti ricoverati per ictus negli USA aveva un'età superiore ai 55 anni. I dati dello studio Framingham inoltre sono in accordo a quelli della popolazione italiana; infatti i dati ISTAT del 1982 relativi alla mortalità per malattie vascolari dell'encefalo, evidenziano un notevole incremento dei decessi per disturbi circolatori dell'encefalo dopo i 45 anni nell'uomo e dopo i 55 anni nelle donne, con valori complessivi (M+F) che raddoppiano tra i 45 e i 75 anni e si triplicano oltre i 75 anni di età (7) (Tab. III e IV).

TAB. III - DATI ISTAT RELATIVI ALLA MORTALITÀ PER MALATTIE CEREBROVASCOLARI NEL 1982



TAB. IV - INCIDENZA DI STROKE, RIA ED EMORRAGIA DIFFERENZIATA PER SESSO



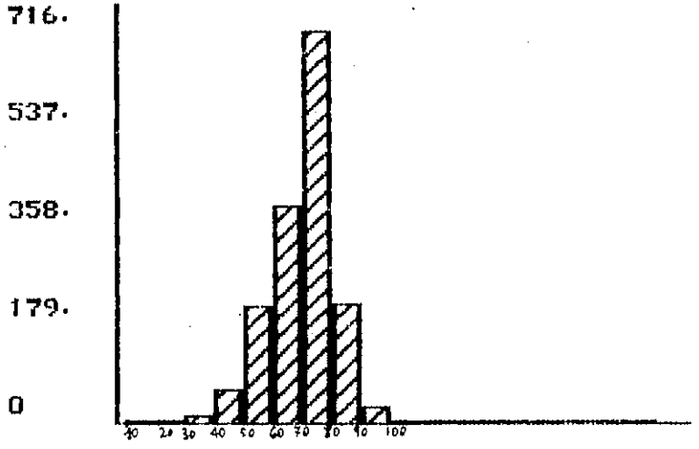
Questi risultati sono rilevabili in altre casistiche che evidenziano come l'incidenza dell'ictus cerebrale è proporzionale all'età, al punto che essa, a partire dalla VI decade di vita si raddoppia per ogni decade successiva (1).

I dati ISTAT mostrano che nel 1982, tra i 45 e i 64 anni di vita, la frequenza di malattie cerebrovascolari è maggiore nell'uomo rispetto alle donne, e la differenza tra i due sessi è circa 3:2, molto più bassa rispetto a quella di 3:1 relativa all'infarto miocardico nello stesso periodo della vita (7).

Nella nostra popolazione abbiamo riscontrato una maggiore incidenza di patologia cerebrovascolare nel sesso maschile (859 casi), rispetto al sesso femminile (772 casi) ed una suddivisione per età complessiva e frazionata come rilevabile dalle tabelle V e VI.

Si può notare che anche nella popolazione in esame si rileva un numero maggiore di accidenti cerebrovascolari acuti nel sesso maschile nel VI° e VII° decennio di vita; al contrario nell'VIII° decennio vi è prevalenza nel sesso femminile. La differenza tra i due sessi è statisticamente significativa negli ultimi due decenni.

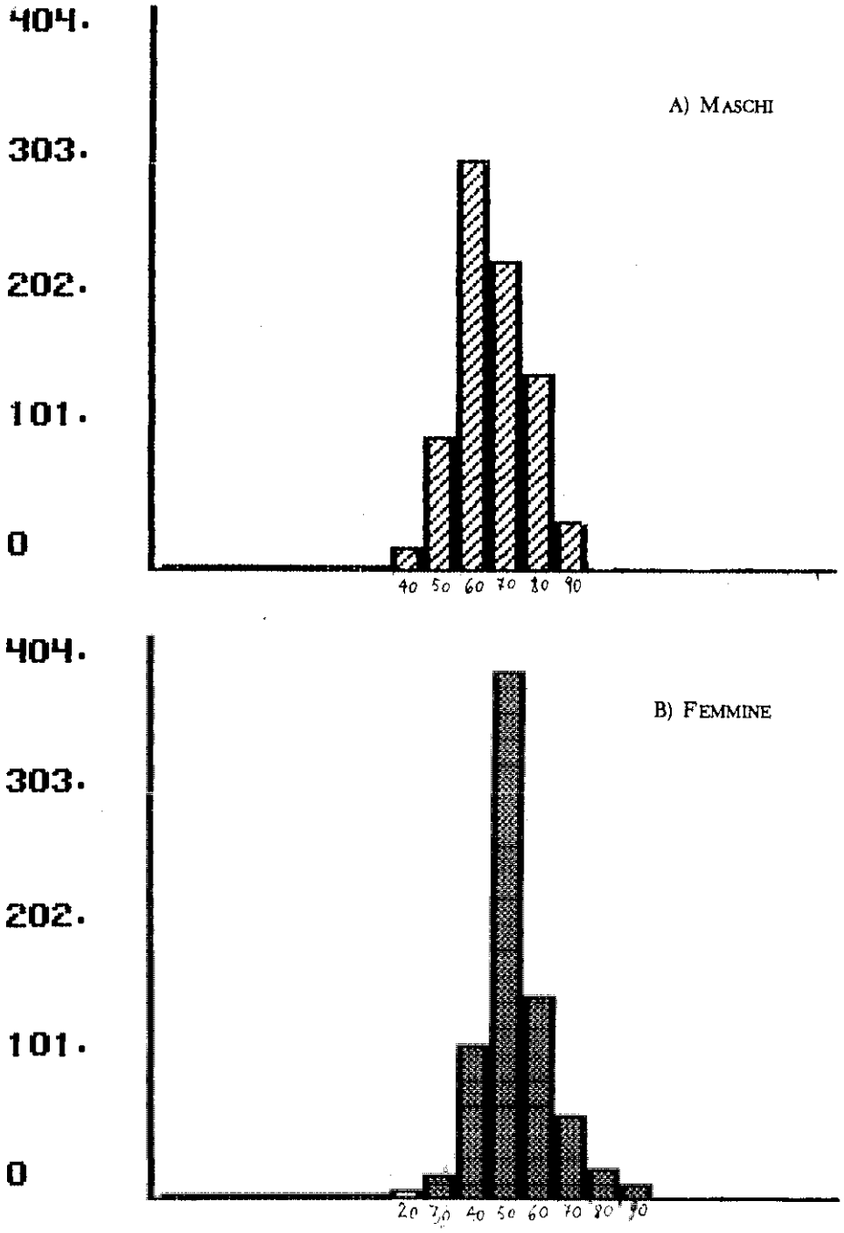
TAB. V - NUMERO DI RICOVERI PER CVA IN RELAZIONE ALL'ETÀ



STAGIONE E CLIMA

Si è trattato spesso di stabilire un rapporto fra clima e incidenza di vasculopatie cerebrali in genere senza successo; in effetti considerevoli variazioni climatiche corrispondono anche a sostanziali variazioni geografiche che comportano modificazioni evidenti di numerosi altri fattori (ambientali, socio-economici, razziali, dietetici, ecc.). È invece più facile studiare l'incidenza delle vasculopatie cerebrali in rapporto alle variazioni stagionali. Per ora si è stabilito un nesso evidente solo con la mortalità da ictus, che sembra essere maggiore quando la temperatura raggiunge gradi estremi nel contesto climatico e geografico della regione in esame (2,11,12).

TAB. VI - NUMERO DI RICOVERI PER CVA IN RELAZIONE AD ETÀ E SESSO

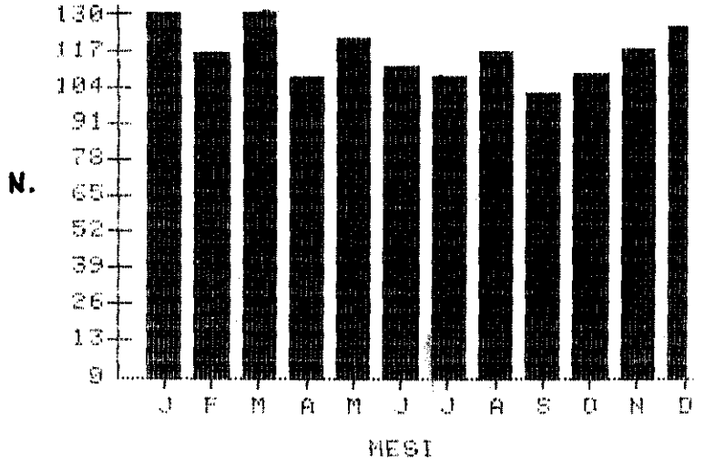


Inoltre recenti studi hanno cercato di correlare l'aumentata mortalità per trombosi coronarica e cerebrale in Inghilterra con il calare della temperatura dell'aria (13) (15). La spiegazione delle trombosi correlate al freddo, è ancora incerta ma di sicuro, almeno nei paesi anglosassoni; la mortalità da trombosi cerebrale aumenta linearmente con il ridursi della temperatura dell'aria dall'estate all'inverno. Alcuni studi sperimentati avrebbero trovato una probabile spiegazione del rapido incremento delle trombosi cerebrali nelle stagioni fredde, nell'incremento del numero e della grandezza delle piastrine, del numero delle emazie, della viscosità globale del sangue e della pressione arteriosa (14).

Allo scopo di ricercare nella nostra popolazione un comportamento analogo della morbilità per vasculopatia cerebrale nelle stagioni fredde, abbiamo studiato l'incidenza dei ricoveri per tale affezione nei vari mesi dell'anno presso le divisioni di medicina generale e geriatria dell'ospedale S. Carlo.

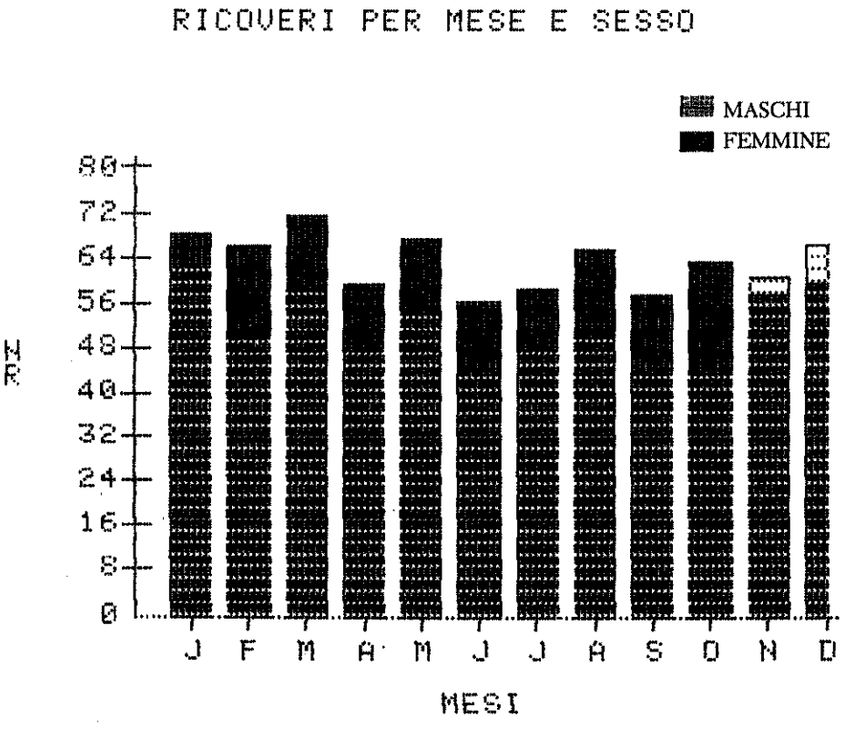
I dati complessivi evidenziano un continuo aumento del numero di ricoveri per cerebrovasculopatia nei mesi che vanno dal settembre al marzo ed un successico andamento poco significativo (Tab. VII).

TAB. VII - ANDAMENTO MENSILE COMPLESSIVO DEI RICOVERI PER CVA (MEDICINA GERIATRIA)



Differenziando per i due sessi si dimostra che mentre la popolazione maschile non presenta una curva significativa, al contrario nella popolazione femminile si conferma l'incremento complessivo dei ricoveri soprattutto nei mesi autunnali ed invernali (Tab. VIII).

TAB. VIII - ANDAMENTO MENSILE DEI RICOVERI PER CVA (MEDICINA-GERIATRIA) DIFFERENZIATA PER SESSO.



BIBLIOGRAFIA

1. Wolf P.A. et al.: *Current status of risk factors for stroke.* Neurology Clin. 1:317: 1973
2. Dyken M.L. et al.: *Risk factors in stroke.* Stroke vol. 15, n. 6; 1105-11; Nov. Dic. 1984
3. Adelman S.M.: *The national survey of stroke: Economic impact.* Stroke 12 (supp. 1) 1-69; 1981
4. Notiziario ISTAT: *Andamento demografico e sanitario.* Serie 1 -foglio 11. Anno V°. Sett.Nov. 1984
5. Dato gentilmente messo a disposizione dala Direzione Sanitaria dell'Ospedale S. Carlo di Potenza.
6. Wolf P.A. et al.: *Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation a risk of stroke: The Framingham study.* neurology 28:973. 1978
7. Annuario Statistico Italiano. Roma. Sanità, Assistenza e Previdenza Sociale. Pag. 44-48. Ediz. 1984.
8. Weiss W et al. *National survey of stroke.* Stroke 1981, 12 (Suppl. 1).
9. Mohr J.P. et al.: *The Harvard stroke registry. A prospectic registry.* Neurology; 28:754. 1978
10. Mohr J.P. *Controversies in stroke.* American Accademy of Neurology seminar. April 1984.
11. Robins M.: *The national survey of stroke. Incidence.* Stroke 12 (suppl. 1): 1-45. 1981
12. Haberman S. et al. *The seasonal variation in mortality from cerebrovascular disease.* J. Neurol. Sci. 52:25; 1981
13. Keatinge W.R. et al.: ***Aumento delle piastrine, delle emazie, della viscosità ematica e della P.A. durante un modesto raffreddamento della superficie corporea: fattori che influenzano la mortalità da trombosi coronarica e cerebrale in inverno.*** Br. Med. I. ed. Ital. Vol. 2. 507. 1985.
14. Brennan P.J. et al.: *Seasonal variation in arterial blood pressure.* Br. Med. J. 285; 919-23. 1982
15. Barer D. et al. *Factors affecting day to day incidence of stroke in Nottingham.* Br. Med. J. 289; 662; Sept. 1984.

V. MOLINARI*, G. B. D'ANDREA*. M. M. RICCARDI*.C. CANADEO*, C. TOZZI**. S. CERVERIZZO**, G. STRAZIUSO***

Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
**Divisione di Neonatologia*
***Servizio di Anestesia e Rianimazione*
****Divisione di Chirurgia d'Urgenza*

UN CASO DI ONFALOCELE IN UN PRETERMINE DI UN KG.

RIASSUNTO

Riferiamo di un caso di onfalocele in un pretermine del peso di un Kg. operato in terza giornata di vita con esito positivo. Riportiamo la relazione anestesiologica, chirurgica e il decorso post-operatorio.

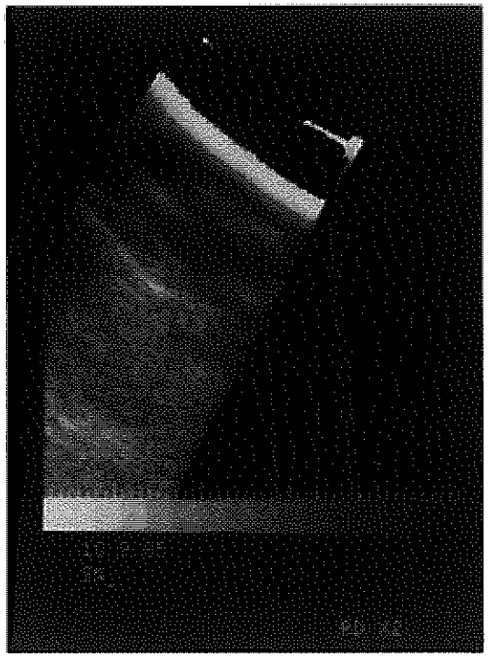
* * * * *

Per onfalocele deve intendersi una malformazione congenita per cui nel cordone ombellicale è presente un viscere (fegato o intestino) per mancato rientro dell'intestino dal cordone ombellicale nella cavità addominale intorno alla decima settimana di età gestazionale.

CASO CLINICO

La piccola L.E. è nata pretermine alla 29ª settimana di e.g. di un Kg. di peso, l. 33 cm., c.c. 25,5 cm. Apgar 6-7-8. All'esame obbiettivo nulla di patologico a carico dell'apparato cardio respiratorio. A livello

addominale si rilevava che il moncone ombellicale non appariva affinato e gelatinoso come di norma ma nella parte prossimale si notava un piccolo rigonfiamento delle dimensioni di una prugna, di consistenza un pò sostenuta, non riducibile e di colorito violaceo. La formazione ombellicale apprezzabile clinicamente, all'indagine ecografica presentava risposta ecostrutturale omogenea (Fig. 1) senza apprezzabile presenza di versamento liquido, nè immagini gassose; non è possibile riconoscere la presenza di anse intestinali. Consultato il chirurgo, si decideva comunque per l'intervento.



Relazione anestesiologica:

Induzione con ethrane 1,5% (Eufluorane)

Intubazione rino-tracheale con portex n. 3 previa somministrazione di succinilcolina (Midarine) 1 mgr.i.v.

Mantenimento:

Ventilazione assistita con tubo a T di Ayre con Ethane 1% O_2=50% N_2O=50%.

Rilasciamento:

1 mgr. di succilincolina a chiusura parete.

Estubazione a fine intervento con ottima autonomia respiratoria e buona perfusione.

Relazione chirurgica:

Incisione cutanea intraombellicale, dopo l'escissione del sacco amniotico si evidenziava ansa di tenue, sofferente ma vitale, che veniva riposta in addome con sutura della breccia erniaria del diametro di 4,5 cm., in duplice strato.

Circa il decorso post-operatorio la piccola è stata in alimentazione parenterale totale nelle prime ventiquattro ore con soluzione glucosata al 10%, soluzione di aminoacidi (1 gr./Kg./die., Na+e Cl- (3 mEq./Kg/die, Ca gluconato 10% 3 ml./Kg.

In seconda giornata è stata iniziata l'alimentazione per os, dapprima con soluzione glucosata, quindi con idrolisati di caseina all'8% riducendo proporzionalmente la quota di liquidi e calorie introdotti per via venosa. Nei giorni a seguire non ci sono stati particolari problemi di alvo, diuresi e di alimentazione con parametri ematochimici nei limiti della norma, attualmente la piccola pesa Kg. 3,800.

Si è riportato questo caso per l'esito favorevole date le piccole dimensioni della paziente e dell'onfalocele, sia per la rarità della malformazione: settantasei casi riportati tra il 1981 e il 1984 su circa cinquecentomila nati, come risulta dalla IPIMC dell'Università Cattolica di Roma.

BIBLIOGRAFIA

1. Davies, Robinson. *Assistenza neonatale* 1977 - 31
2. Indagine policentrica Italiana sulle malformazioni congenite 1978-85 Università Cattolica di Roma
3. Clinica Pediatrica del Nord America volume 15, n. 3 1983 753-762
4. Schaffer: *Le malattie del neonato.* 1970 - 407.

G. D'ANDREA, C. CANADEO, V. MOLINARI, A. SCAVONE,
A. SMALDORE, C. IANNIELLO, S. DE VICO, M. RICCARDI
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Divisione di Neonatologia

UN CASO DI ADIPONECROSI SOTTOCUTANEA NEONATALE.

INTRODUZIONE

Tale alterazione sottocutanea del neonato fu descritta per la prima volta nel 1926 da Marfan con la denominazione di indurimento cutaneo curabile.

È un'affezione di raro riscontro (un altro caso fu osservato da noi nel 1978) che insorge in neonati a termine o post-termine i quali più spesso hanno subito traumatismi vari durante il parto.

La sintomatologia è caratterizzata dallo sviluppo di placche di indurimento sottocutaneo che interessa zone più esposte a traumatismi (collo, spalle, dorso, arti) per poi confluire in aree più ampie.

La cute ha una consistenza dura, ben delimitata, aderente ai piani sottostanti, rosso violacea calda, dolente.

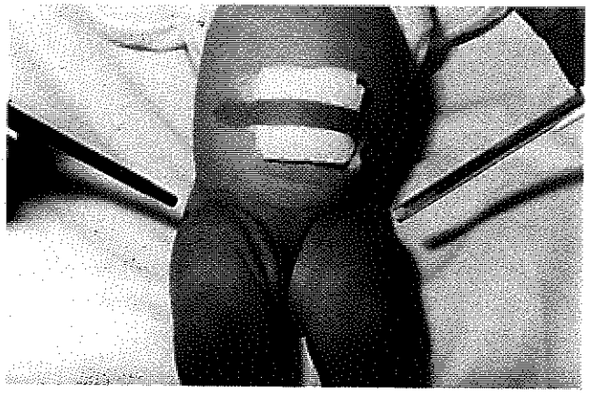
La sintomatologia si autorisolve in alcune settimane senza terapia e senza esiti.

L'esame istologico rileva nel sottocutaneo infiltrati granulomatosi di linfociti, istiociti e fibroblasti e cellule giganti di corpo estraneo.

CASO CLINICO

A.B. di giorni 5 nato da parto eutocico di peso superiore alla norma (Kg. 4.300), statura 53 cm, circonferenza cranica 36 cm.

Presenza di vaste zone di indurimento sottocutaneo di colorito rosso-violaceo al dorso (Fig. 1) e parti dorsali delle braccia (Fig. 2), alle pieghe delle coscie - parti quindi maggiormente sottoposte a movimenti del sottocute - (Fig. 3).



Esami ematochimici tutti nella norma.

Esami ecografici: nulla di patologico.

Decorso: graduale risoluzione della fenomenologia; a due mesi, regressione totale senza esiti.

CONSIDERAZIONI

Il quadro clinico generale e le lesioni cutanee con la loro localizzazione ci hanno consentito di porre diagnosi di adiponecrosi.

Particolare attenzione vuole porsi sull'assenza di altri segni ematochimici e sulla inutilità di qualsiasi terapia data la spontanea risoluzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Calandic: *Adiponecrosi del tessuto sottocutaneo* Rev. Clin. Ped. 1959, 64, 616
2. Di Cincomo E.: *La Liponecrosi sottocutanea* Min. Ped. 1968, 20:25. 96
3. Bemco e coll.: *Adiponecrosi: contributo clinico* Ar. Sime. Chi Vol. XXV Ped. 1, 1984

A. LAULETTA, E. FERRI, L. GUARINO, R. MAGLIETTA, D. DE SANCTIS
Ente Ospedaliero di Potenza
Servizio di Anatomia Istologia Patologica
(consulente: Prof. D'ALESSIO)

IL PERMA CURETTAGE NELLO SCREENING AMBULATORIALE DELLA PATOLOGIA ENDOMETRIALE.

INTRODUZIONE

La biopsia dell'endometrio è l'intervento più comune nella pratica ginecologica e talora non ha solo un intendimento diagnostico, ma anche terapeutico. L'effetto terapeutico che in certi casi può avere il raschiamento diagnostico, è dovuto alla possibilità di asportare con esso eventuali polipi e la mucosa uterina alterata, per una flogosi o per un anomalo stimolo ormonale. Prendendo poi in considerazione una serie di parametri, strutturalmente rilevabili a livello endometriale, è possibile valutare se l'aspetto dell'endometrio corrisponde a quello che esso dovrebbe normalmente avere nel giorno del ciclo in cui è stato eseguito il prelievo.

È noto inoltre che la forma di cancro in situ dall'endometrio come quella del collo non dà di solito segno di sè, per cui si rende neessaria l'attuazione di uno screning di massa anche per l'endometrio nelle fasce di donne a rischio per l'età e i fattori favorenti, mediante un prelievo endometriale con strumenti utilizzabili ambulatorialmente.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare l'affidabilità diagnostica e l'accettabilità da parte della paziente di un nuovo strumento monouso, per effettuare il prelievo endometriale nella pratica ambulatoriale. Per questo scopo esistono sul mercato diversi strumenti, come le spatole rigide metalliche di piccolo diametro, per singole biopsie, in grado di superare il canale cervicale anche se non è beante; esse sono però molto dolorose per la paziente. Migliori risultati sono stati ottenuti con altri metodi come quello dell'aspirazione del contenuto dell'utero, il raschiamento dopo aver creato il vuoto nella cavità uterina o quello cosiddetto «a spazzola».

MATERIALE E METODO

Lo strumento da noi usato è il «Perma»; esso si compone di una spatola a forma di rombo con bordi taglienti fissata ad un manico scorrevole in una guaina che serve per introdurla, attraverso il canale cervicale, in cavità uterina.

Il tutto è contenuto in una confezione sterile pronta per l'uso. Previa visualizzazione della partio con lo speculum, dopo averla afferrata con una pinza di Hegar, si esegue l'isterometria valutando la lunghezza e l'orientamento della cavità uterina, si procede quindi all'introduzione del Perma fino a toccare il fondo uterino, avendo retratto e compresso la spatola a forma di rombo nella guaina e lasciando sorgere soltanto la sua estremità smussa che funge da speculo. Si retrae quindi solo la guaina tenendo fissa la spatola, in modo che quest'ultima decompressa, si espanda contro le pareti uterine. Si eseguono dei movimenti rotatori in senso orario e antiorario, riportando la spatola dentro la guaina prima di procedere alla sua estrazione. Il materiale prelevato viene fissato in formalina sodica al 10% e quindi sottoposto ai comuni procedimenti di tecnica istologica e colorato con ematossilina-eosina.

CONTRIBUTO CLINICO

Nel biennio 1983-85 sono state eseguite 72 biopsie endometriali col «Perma». Nella tabella I è riportata la distribuzione del numero di esami di cavità nelle diverse età. Si osserva che dai 31 ai 61 anni sono stati eseguiti il maggior numero di interventi e ciò depone per l'insorgenza di alterazioni mestruali dai 40 anni fino ai 60 anni, che è il periodo perimenopausale.

TAB. I - DISTRIBUZIONE DEL NUMERO DI ESAMI DI CAVITÀ NELLE DIVERSE ETÀ

ETÀ	NUMERO DI CASI
<20	1
21-30	2
31-40	15
41-50	32
51-60	26
60-70	4
>70	—

Per quanto concerne l'andamento delle mestruazioni, abbiamo notato che nei controlli si sono registrate minori irregolarità mestruali.

Dai dati sulla parità risulta che è più frequente la patologia mestruale nelle pazienti che hanno partorito rispetto alle nullipare. Inoltre il maggior numero di interventi si è reso necessario in pazienti ancora mestruate. Per quanto riguarda i reperti istologici riscontrati (tab. 2) si nota che in 2 casi si trattava di una iperplasia atipica endometriale, dato particolarmente basso ove si consideri che essa precede l'adenocarcinoma di qualche tempo, il che presuppone che esso non dia quasi mai segni metrorragici della sua insorgenza e quindi abbiamo scarse probabilità di diagnosi precoce dell'adenocarcinoma endometriale se attendiamo questa diagnostica nell'attesa del sintomo dell'iperplasia atipica per impedire l'insorgenza dell'adenocarcinoma.

Un altro dato che si presta ad interessanti considerazioni è quello relativo ad endometrio atrofico, associato o causa della metrorragia che si è riscontrato solo in pochi casi e in particolar modo in donne in post-menopausa.

TAB. II - REPERTI ISTOLOGICI RISCONTRATI

ESAME ISTOLOGICO	NUMERO DI CASI
Negativo	57
Iperplasia	10
Iperplasia adenomatosa	2
Atrofia	3

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le considerazioni che si possono trarre dallo studio effettuato, sono state via via esposte durante l'analisi dei dati clinici e pertanto ci limiteremo ad una sintesi speculativa di esse di interesse pratico e dottrinale.

In primo luogo l'età maggiormente colpita da patologia endometriale è rappresentata dai 10 anni prima e dopo la media dell'età menopausale.

Ciò induce a ritenere che il deterioramento della funzione ovarica pur iniziando diversi anni prima della menopausa continua tuttavia per altri 10 anni dopo di questa. Tale osservazione si evince dall'esame che in 10 casi, i referti istologici furono di iperplasia ghiandolare semplice, di endometrio preliferativo e secretivo anomalo e con reazione di Arias-Stella che esprimono forme disfunzionali ormonali.

La maggior parte delle donne erano ancora mestruate all'epoca della patologia metrorragica, ma considerando l'età media in cui si trovavano, è evidente che questa è una patologia perimenopausale. Quindi è questa l'età in cui si deve rivolgere la nostra attenzione per correggere quegli squilibri ormonali responsabili dell'insorgenza dell'adenocarcinoma endometriale.

Le forme maligne e precancerose furono di due casi su 72 metrorragie; qualora si prendano in considerazione, i casi relativi all'età in cui insorgono queste forme atipiche, la proporzione è di gran lunga maggiore.

La cifra è alquanto significativa e mostra la necessità di eseguire sempre la biopsia endometriale di fronte ad una metrorragia in questo periodo della vita. Infatti si rende opportuno correggere quelle alterazioni ormonali perimenopausali che sono ritenute favorenti la malattia neoplastica endometriale.

Infine considerando sempre l'esiguo numero di iperplasie atipiche diagnosticate rispetto alla più alta incidenza di forme maligne si desume che la forma di cancro in situ dell'endometrio come quella del collo non dà di solito segno di sè. Il PAP TEST per tali tumori è del tutto inaffidabile ed è per tale motivo che si consiglia l'uso di strumenti monouso che consentano di prelevare campioni di endometrio con maggiore sicurezza ed in maniera semplice, anche in ambiente ambulatoriale, nelle donne a rischio per il cancro endometriale.

BIBLIOGRAFIA

1. F. Gasparri: *L'adenocarcinoma dell'endometrio: problemi attuali e prospettive future.* Federazione medica XXXVI 3, 1983.
2. F.J. Hofmeister: *Endometrial biopsy: another Look* Am.J.Obstet Gyn. 118, 773, 1974.
3. B. Mac. Mahon: *Risk factors for endometrial cancer* Gynecol. Oncol. 2, 122, 1974.
4. G. Pieroni, M. Marchionni, R. Ciancaglini: *Uso dell'Endocyte nella citologia oncologica endometriale: confronto con l'istologia in 131 casi* Gior. It. Ost. Gin. n. 5, 1980.
5. G. Scarselli, F. Branconi, L. Mencaglia, L. Savino, R. Nannini: *Nuove prospettive nella diagnostica del carcinoma endometriale.* Oncol. Ginecol.
6. A. Segre, F. Martinez et coll. *La prevenzione del carcinoma dell'endometrio* Recentia Medica, Vol. XVIII n. II-IE, nov. dic. 1979.

A. LAULETTA, E. FERRI, L. GUARINO, R. MAGLIETTA, D. DE SANCTIS
Ente Ospedaliero di Potenza
Servizio di Anatomia Istologia Patologica
(consulente: Prof. D'ALESSIO)

MODIFICAZIONI COLPOCITOLOGICHE IN RAPPORTO AL TIPO DI FLOGOSI VAGINALE ED ALLA SUA TERAPIA.

INTRODUZIONE

I processi infiammatori della vagina, su base infettiva e non, occupano un ruolo sempre più vasto nella patologia ginecologica per il loro costante aumento e per la sempre maggiore incidenza di recidive.

La causa dell'espandersi di tale patologia vaginale possono così compendiarsi:

- maggiore liberalizzazione dei costumi sessuali e conseguente promiscuità, fonte di contaminazioni multiple;
- uso incontrollato di farmaci che potenzialmente alterano l'equilibrio biologico vaginale, in ispecie antibiotici e corticosteroidi;
- inopportune norme igieniche con ricorso all'uso di spray, creme, indumenti intimi inadatti;
- particolari situazioni endocrine legate, per esempio, all'impiego sistematico di contraccettivi estro-progestinici.

In presenza di vaginiti si riscontrano frequentemente flogosi cervicali con conseguente modificazione dei quadri citologici la cui evoluzione

è in rapporto al tipo di microrganismo patogeno ed all'entità dell'alterazione dell'ambiente vaginale.

L'indagine citologica consente quindi da un lato di confermare e quantificare lo stato flogistico-infettivo vaginale, e dall'altro di controllarne l'evoluzione sotto l'effetto di agenti terapeutici.

Scopo di questo studio è stato quello di caratterizzare i quadri più frequentemente riscontrabili all'indagine colpocitologica nelle infezioni vaginali più comuni e di controllarne le variazioni in rapporto alla terapia locale.

MATERIALE E METODO

L'indagine è stata condotta sulle osservazioni colpocitologiche di 1000 donne affette da vaginiti o cervico-vaginiti non gonococciche pervenute alla nostra attenzione nel biennio 1983-85. Di queste 320 presentavano una vaginite da Candida Albicans; 240 vaginite da Thricomonas vaginalis, 340 da flora batterica mista (stafilococchi, streptococchi, enterobatteri). L'età media delle pazienti era di 28,5 anni (range: 20-40 anni).

Di queste pazienti 120 facevano uso di estro-progestinici, 150 erano portatrici di IUD.

La citologia è stata effettuata «strisciando» il materiale raccolto mediante scraping cervicale su di un vetrino, che veniva poi colorato secondo il metodo di Papanicolau e valutato sempre in base alla classificazione di Papanicolau, suddividendo la classe seconda in tre gruppi (flogosi mite, media, intensa), a seconda delle modificazioni cellulari.

Gli esami citologici sono stati eseguiti in condizioni basali, e dopo terapia medica specifica per l'agente etiologico infettante.

RISULTATI

Status pre-trattamento

Gli esami citologici hanno evidenziato nel 95% dei casi, quadri catalogabili nella classe seconda (flogosi media) e, nel 5% dei casi, nella classe seconda (flogosi lieve).

In nessun caso il quadro citologico era riferibile alla classe prima. La classe seconda (flogosi media), corrispondente alla maggiore alterazione citologica tra quelle da noi osservate, era presente:

- in tutte le pazienti con vaginite da thricomonas vaginalis, sola oppure associata a candida albicans;
- nel 96,9% delle pazienti con vaginite da miceti;
- nell'88,2% delle pazienti con vaginite da flora batterica mista.

Stasus ai controlli

L'incidenza di alterazioni classificabili come appartenenti alla classe seconda (flogosi media) passava dal 95% al 13%; l'incidenza delle alterazioni più lievi, classificabili come appartenenti alla classe seconda (flogosi lieve) passava dal 5% all'80% mentre, nel 7% dei casi, si rilevavano quadri ascrivibili alla classe prima.

COMMENTO

I risultati dello screening colpocitologico, eseguito su 1000 pazienti affette da vaginiti di varia etiologia, ci consentono di trarre le seguenti considerazioni:

1) le vaginiti si associano, in un'alta percentuale di casi, ad alterazioni flogistiche ben definite della cervice uterina;
2) la flogosi cervicovaginale altera i quadri colpocitologici e, di conseguenza, gli esami effettuati in queste condizioni non sono significativi per la diagnosi oncologica. È pertanto consigliabile effettuare tali esami 2-4 settimane dopo l'instaurazione di un'appropriata terapia;
3) nelle tricomoniasi e nelle micosi è stata, inoltre, constatata la presenza di flora batterica mista, costituita soprattutto da stafilococchi, streptococchi e talvolta, da enterobatteri;
4) le vaginiti da flora batterica mista tendono ad essere più frequenti nelle donne di età giovane (media 24 anni) mentre le vaginiti e cervico-vaginiti da Candida-albicans e Trichomonas vaginalis si riscontrano con maggior frequenza nelle donne di età superiore ai 28 anni;
5) gli esami citologici dimostrano la presenza di quadri flogistici, con alterazioni cellulari in una percentuale variabile dell'88% (gruppo di vaginiti da flora batterica mista) al 100% (gruppo di vaginiti da trichomonas) nella fase acuta dell'infezione.

BIBLIOGRAFIA

1. Costa S. Zanardi C., Sangiorgi G., Faccioli G.: *Sui rapporti tra ambiente vaginale e portio uterina nei processi flogistici locali.*

In corso di stampa su Minerva Ginecologica.
2. Costa S., Sangiorgi B., Zanardi C.: *Sulle modificazioni del ph vaginale, in rapporto al tipo di infezione, in corso di trattamento chemio-antibiotico locale.* Riv. Ostet. Ginecol. Pr. Med. Per. 62, 485, 1982.
3. Duprè-Froment J.: *Cytologie Gynécologique.* Flammarion ED. Paris 1974.
4. Cagnazzo G., Schonauer S., Miniello, Vitolo F.: *Indagine policentrica sull'etiopatogenesi delle affezioni cervico-vaginali e loro trattamento.* Gior. IT. Ost. Gin. Vol. 2, n. 5, pag. 112, 1980
5. Ottaggio G.: *Esperienze cliniche di un nuovo trattamento delle vaginite micotiche o miste.* Min. Gin. 30, 647, 1978

T. CALCIANO
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Presidio Ospedaliero di Policoro
Divisione di Medicina Generale: Primario Dr. G. LOCONTE

MARKERS BIOUMORALI DELLE NEOPLASIE

Le cellule tumorali possono produrre in quantità elevata sostanze che sono sintetizzate dal tessuto di origine del tumore, ma anche altri tipi di molecole, non correlate al tessuto di origine, la cui sintesi è resa possibile dalle anomalie del processo differenziativo che caratterizzano la cellula neoplastica. Sono questi ultimi, in senso stretto, i marcatori delle neoplasie che tratteremo brevemente in questa nota. Non prenderemo in considerazione i markers tumorali citologici quali recettori di membrana ormonali e non-ormonali e gli antigeni di superficie e citoplasmatici, tumori-specifici e tumori-associati, la cui determinazione richiede l'impiego di tecniche cito-ed istomorfologiche peculiari.

La possibilità concreta di diagnosticare la presnza nell'organismo di una proliferazione tumorale, grazie al dosaggio dei suoi prodotti di sintesi, dipende essenzialmente da tre fattori:

1) capacità ed attività secretoria della cellula neoplastica, fattore questo che non è costante nè obbligatoriamente presente nei diversi tipi di tumore;
2) grandezza del tumore;

3) sensibilità della tecnica di dosaggio.

Allo stato attuale, nessun marker si è dimostrato sufficientemente sensibile e specifico da poter essere utilizzato con ragionevole affidabilità quale test diagnostico di neoplasia. Alcuni markers sono utilmente impiegati, in oncologia clinica, per valutare il decorso della malattia neoplastica, la risposta della terapia e la comparsa delle recidive.

ALFA FETOPROTEINA (AFP)

È una proteina sintetizzata del fegato fetale e dal sacco vitellino; la sua concentrazione plasmatica è perciò molto bassa nell'adulto normale (inferiore a 10 ng/ml); aumenta fisiologicamente durante la gravidanza - variazioni di aumento del dosaggio si riscontrano in caso di morte fetale, anencefalia, in caso di spina bifida.

Al di fuori della patologia ostetrica, il valore di AFP sierico può aumentare in corso di flogosi epatiche croniche e di rigenerazione epatocitaria, ossia di cirrosi, tuttavia non vengono superati di norma in questi casi i 200 ng/ml, al di là dei quali, ed in particolare oltre i 300 ng/ml la presenza di una trasformazione neoplastica a partenza epatocitaria è sospettabile con affidabilità superiore al 95%. Poichè, com'è noto, l'epatocarcinoma insorge frequentemente su di un precedente quadro di cirrosi, il dosaggio di questo marcatore pone talvolta problemi di interpretazione nei pazienti già cirrotici, specie se si riscontra un valore elevato ma non patognomonico di neoplasia. Inoltre l'AFP si eleva solo nel 70% dei casi di epatocitoma e che quindi la sua permanenza entro limiti di norma non può escludere la neoplasia, tale dosaggio è poi regolarmente negativo, cioè nella norma, in caso di epatoma colangiocellulare.

Esiste, infine, una serie di neoplasie solide in cui è possibile riscontrare livelli elevati di questo marcatore: carcinoma ovarico, carcinoma testicolare, teratocarcinoma e più raramente, carcinoma gastrico.

ANTIGENE CARCINO-EMBRIONARIO (CEA)

Si tratta di una glicoproteina normalmente presente, durante la vita fetale, nei tessuti del tubo gastroenterico; nell'adulto, in condizioni normali, il doaggio con metodo RIA fornisce valori che non eccedono i 2,5 ng/ml.

Non si conoscono condizioni fisiologiche di aumento dei valori di CEA, mentre un loro incremento, di solito al di sotto dei 10 ng/ml, può associarsi a numerose situazioni flogistiche: flogosi croniche polmonari, specie da fumo,flogosi del tubo digerente, specie da alcool,

colite ulcerosa, m. di Crohn, ulcera gastrica, poliposi rettale, cirrosi alcolica, epatiti, itteri ostruttivi, ipertrofia prostatica benigna e varie nefropatie. In campo oncologico, questo marcatore può risultare aumentato in svariate condizioni con valori di solito superiori ai 30 ng/ml: carcinoma del colon e del retto (in cui l'aumento del CEA si verifica nell'80% dei casi), ca. dell'esofago, dello stomaco e del pancreas, tumori polmonari, tumori uterini, ovarici, testicolari e prostatici, tumori della vescica, della mammella, e della cute. Il dosaggio del CEA non può essere impiegato con affidabilità nello «screening» tumorale precoce, a causa della sua aspecificità ed incostanza; tuttavia, una volta accertata la presenza del tumore, si potranno ottenere importanti informazioni dalla valutazione iniziale dei valori di CEA e dai loro successivi cambiamenti, spesso correlati con la risposta del tumore alla terapia, sia medica che chirurgica, e talvolta indicativi di recidiva o di presenza di metastasi non riconosciute prima dell'exeresi chirurgica.

SUBUNITÀ BETA DELLA GONADOTROPINA CORIONICA (beta HCG)

Il dosaggio di questo peptide viene eseguito con metodica RIA e trova impiego nello «screening» di pazienti potenzialmente affetti da coriocarcinoma, carcinoma embrionario, carcinoma testicolare e in caso di mola idatiforme.

Il suo valore in condizioni normali è inferiore a 2 g/ml, non si conoscono suoi aumenti in situazioni fisiologiche o flogistiche. Tuttavia solo il 60% dei tumori testicolari (non seminomi) e il 5% dei seminomi si è dimostrato, al momento della diagnosi, beta HCG positivo, rendendo pertanto non completamente affidabile il dosaggio di questo marcatore nella diagnosi precoce delle neoplasie testicolari. Il coriocarcinoma è l'unica neoplasia in cui si ritrova costantemente elevato il valore di beta HCG. Anche la beta HCG può essere utilizzata, se presente. per sorvegliare la risposta del tumore alla terapia e per sospettare precocemente l'insorgenza di recidive.

FOSFATASI ACIDA PROSTATICA

La determinazione di questo enzima è stata per molto tempo ritenuta un valido ausilio per la diagnosi precoce del carcinoma della prostata; in seguito si è potuto documentare tuttavia che esso risulta aumentato solo nel 30% circa delle forme localizzare e nel 90% delle forme già metastatizzate. Questi dati hanno condotto alla ricerca di

un metodo più sensibile per la sua determinazione e nel 1977 è stato messo a punto il dosaggio della fosfatasi acida prostatica con metodica radio-immunologica.

Nel 1980 una revisione critica dell'utilità diagnostica precoce della fosfatasi acida prostatica, dosata con metodo RIA, ha ridimensionato in buona parte gli entusiasmi iniziali; si è potuto documentare che prima dei 75 a. di età solo 1 uomo su 244 con test positivo è realmente affetto da carcinoma della prostata, mentre oltre i 75 a. 1 uomo su 18 con test positivo è affetto dalla neoplasia.

È dunque caduta l'illusione di possedere un marker tumorale che permettesse uno «screening» della popolazione maschile per l'individuazione precoce dei carcinomi prostatici asintomatici.

Il monitoraggio della fosfatasi acida prostatica è utile per seguire l'andamento clinico del ca. prostatico.

ALDOLASI A

L'aldolasi è un enzima che è presente nell'organismo sotto forma di 3 isoenzimi: l'aldolasi A presente soprattutto nei muscoli, l'aldolasi B a prevalente localizzazione epatocitaria e l'aldolasi C prevalente nel cervello.

È stato documentato recentemente l'innalzamento dei valori dell'isoenzima A, dosato con metodo RIA, in carcinomi primitivi epatici e in forme tumorali con metastasi epatiche.

L'isoenzima A non è tuttavia specifico, nonostante la discreta affidabilità, poichè può presentarsi con valori abnormemente elevati anche in caso di epatite acuta, distrofie muscolari, e patologie eritrocitarie (emolisi, ecc.).

ANTIGENE DEL CISTOADENOCARCINOMA OVARICO (OCAA)

È una glicoproteina considerata marcatore specifico dei carcinomi ovarici sia sierosi che mucinosi; non è tuttavia costantemente presente essendo riscontrabile solo nel 60-70% dei casi. Si dosa con metodo RIA.

GLICOPROTEINA SPECIFICA DELLA GRAVIDANZA (SPB)

È un beta I glicoproteina di origine placentare, il cui valore risulta elevato in alcuni pazienti affetti da coriocarcinoma e teratocarcinoma a cellule giganti del testicolo.

LISOZIMA

È un enzima che si trova di norma nei lisosomi dei granulociti e dei monociti: il suo aumento è caratteristico delle leucemie monoblastiche e mielomonocitiche ed è correlato alla quota di cellule di natura monocitaria. Nei casi con valori elevati, tale marker può essere utilizzato per saggiare la risposta alla terapia e per documentare precocemente le ricadute.

Il suo aumento è stato descritto anche in casi di istiocitosi maligna.

TPA (tissue polypeptide antigen) e GICA (gastrointestinal cancer antigen): sono 2 antigeni tumore-associati che si dosano con metodo RIA.

Valori di TPA superiori alla norma (fino a 100 mU/ml) sono stati riscontrati in un ampia gamma di neoplasie quali quelle ovariche, uterine, mammarie, intestinali, vescicali, ecc., ed in corso di malattia tumorale metastatizzata.

Livelli elevati di TPA sono stati registrati anche in corso di epatite, cirrosi epatica, diabete, influenza, infezioni delle vie biliari, delle vie respiratorie e delle vie urinarie.

Il GICA è un antigene sialopeptidico i cui valori sierici si sono mostrati elevati in molti pazienti affetti da tumore del sistema gastrointestinale: pancreas, fegato, stomaco, colon e retto ed anche in alcuni casi di neoplasia polmonare.

Tuttavia valori al di sopra di quelli considerati normali (30 mU/ml) si sono registrati anche in corso di patologie infiammatorie ed autoimmuni, comunque non tumorali.

Sia per il TPA che per il GICA si può affermare che non è possibile un loro impiego per lo «screening» ma solo per avallo diagnostico o per controllo del decorso.

COMPONENTI MONOCLONALI

Sono immunoglobuline complete o incomplete, prodotte per espansione di un clone B linfocitario.

Una componente monoclonale può essere documentata in diverse condizioni senza alcuna correlazione nota con processi di natura neoplastica: sono le cosiddette «gammapatie monoclonali benigne» documentabili in corso di processi infettivi e infiammatori cronici (osteomeliti, Tbc, pielonefriti, malattie croniche delle vie biliari, ecc.), sindromi neurologiche (sclerosi laterale amiotrofica, polineuropatia,

panencefalia sclerosante subacuta, ecc.), lipodistrofie (malattia di Gaucher, xantomatosi), malattie autoimmuni (artrite reumatoide, LES, poliarterite nodosa, sindrome di Sjogren), epatopatie croniche (epatite cronica attiva, cirrosi epatica, cirrosi biliare primaria), malattie di origine virale, reazioni da ipersensibilità ai farmaci, sindrome di Fanconi acquisita e amiloidosi.

Talvolta, tuttavia, la gammopatia monoclonale benigna non appare associata ad alcune di queste condizioni lasciando così incerto il suo significato. Una componente monoclonale può riscontrarsi in associazione con patologie tumorali che non coinvolgono il sistema B linfoproliferativo.

Al di là di queste condizioni, essa costituisce il «marker» dei tumori del sistema linfatico coinvolgenti la linea cellulare B immunosecernente: mieloma multiplo, leucemia plasmacellulare, mieloma extramidollare, malattia di Waldenstrom, malattia delle catene pesanti gamma, alfa, mu, talvolta anche leucemia linfatica cronica.

In questo tipo di patologia, ed in particolare nel mieloma multiplo, il riscontro della componente monoclonale sierica può associarsi a quello della stessa componente nelle urine, individuabile mediante elettroforesi urinaria: in assenza di lesioni renali sono soprattutto le catene leggere o comunque frammenti della immunoglobulina mielomatosa ad essere ritrovati nelle urine e tale reperto prende il nome di proteinuria di Bence Jones, tipica ma non esclusiva del plasmocitoma.

MARKERS ORMONALI

Molecole dotate di attività ormonale possono essere prodotte in quantità incongrue dal tessuto di origine che è andato incontro a trasformazione neoplastica, o anche da altri tipi di tessuti che, nel corso dell'oncogenesi, hanno acquistato capacità anomale di sintesi e secrezione ormonale; in questo ultimo caso si è soliti parlare di «ormoni ectopici».

È da sottolineare che esistono sovente differenze, anche cospicue, tra l'ormone ectopico e il corrispettivo normale: ad esempio la calcitonina prodotta in sede ectopica dal carcinoma mammario metastatizzato, ha un PM 3-4 volte maggiore di quella prodotta nella tiroide; l'ACTH ectopico è spesso più simile ad un precusore dell'ormone e l'ADH ectopico viene messo in circolo legato ad una proteina di trasporto.

Lo studio dei tumori ormonosecernenti si avvale anche del dosaggio dei metaboliti urinari: ad esempio l'acido vanilmandelico e l'acido

omovanillico, metaboliti delle catecolamine, risultano elevati nelle urine nel 75% circa dei pazienti affetti da neuroblastoma e nel 90% circa dei pazienti affetti da feocromocitoma. L'acido 5-idrossi-indol-acetico è un metabolita della serotonina e si trova aumentato nelle urine in caso di sindrome da carcinoide.

SINDROME CLINICA	ORMONE	TIPO DI NEOPLASIA
S. di Cushing	ACTH	Adenoma e carcinoma della corteccia surrenale, adenoma ipofisario, microcitoma polmonare, carcinoide bronchiale, carcinoma midollare della tiroide, tumori del pancreas endocrino.
S. da eccesso di ADH	ADH	Microcitoma polmonare, altri tumori polmonari, timoma, neoplasie duodenali e pancreatiche.
Acromegalia e gigantismo	GH	Adenoma ipofisario, neoplasie polmonari (raramente).
Galattorrea	Prolattina	Adenoma Ipofisario.
Ipertiroidismo	T_3 T_4 TSH simili	Adenoma ipofisario, adenoma tiroideo, carcinomi broncopolmonari.
Iperpatiroidismo	PTH	Carcinoma delle paratiroidi, carcinoma a cellule squamose del polmone, neoplasie del pancreas, del rene e delle ovaie, ipernefroma, epatocitoma.
Iperpigmentazione	MSH	Microcitoma polmonare, altri tumori polmonari.
Ipocalcemia	Calcitonina	Carcinoma midollare della tiroide, carcinoma della mammella, microcitoma polmonare.
Ipoglicemia	Glucagone	Glucagonoma.
Eritrocitosi	Eritropoietina	Emangioma cerebellare, neoplasie renali, epatiche ed uterine, tumori polmonari.
Ginecomastia	Estrogeni, FSH, LH.	Microcitoma polmonare, carcinoma epidermoide e carcinoma polmonare a grandi cellule.
S. di Zollinger-Ellison	Gastrina	Gatrinoma, carcinomi polmonari.
S. da carcinoide	Serotonina	Carcinomi broncopolmonari, tumori intestinali con metastasi epatiche, neoplasie del pancreas e delle gonadi, carcinoma midollare della tiroide.

BIBLIOGRAFIA

1. Bjorklund B.: *On the nature and clinical use of tissue polipeptitde antigen (TA).* Tumor Diagnostik, 1. 9, 1980

2. Clayton L. et al.: *Endocrine aspects of trophoblastic neoplasia.* J. Rep. Med. 26, 192, 1981.
3. Go Vlw, Zamcheck N.: *The role of tumor markers in the management of colorectal cancer.* Cancer 50, 2618, 1982
4. Harrison's: *Principles of internal medicine.* McGraw-Hill 10ª Ed., 1983.
5. Herberman RB: *Uses and limitations of tumor markers.* In Oncodevelopmental Markers: Biologic, Diagnostic and Monitoring Aspects. Fishman WH Ed. Academic Press, New York, pp. 409-418.
6. Magnani J.L. et al.: *A monoclonal antibody defined antigen of colon carcinoma.* Science, 212, 55, 1982.
7. Mcintire K. Robert: *«Markers» tumorali: quale la loro utilità?* Minuti. IX, 5, 9, 1985.
8. Norgaard-Federsen B: *Human alphafetoprotein: a review of recent methodological and clinical studies.* Scand. J. Immunol., 5 Suppl. 4, 1976.
9. Wolf P.: *I marcatori tumorali.* Stampa medica, 28 (367), 31, 1984.

T. CALCIANO
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Presidio Ospedaliero di Policoro
Divisione di Medicina Generale: Primario Dr. G. LOCONTE

CUORE E VASI NEL DIABETE

Le manifestazioni microangiopatiche che colpiscono in modo elettivo la retina e il glomerulo renale sono, secondo alcuni autori, del tutto ubiquitarie. Uno dei reperti più interessanti è dato dal rilievo di microangiopatie a livello dei vasa vasorum: ciò comprometterebbe la nutrizione delle grosse arterie, avviando quel processo regressivo che si traduce nella comparsa anticipata delle lesioni arteriosclerotiche.

Queste lesioni microangiopatiche sarebbero poi alla base della miocardiopatia diabetica. Nella forma classica tale malattia sarebbe caratterizzata da disturbi trofici della fibra miocardica dovuti essenzialmente a difficoltoso passaggio di molecole dal torrente circolatorio al tessuto con conseguente deficit funzionale biochimico e quindi meccanico, che si traduce in una riduzione della energia contrattile cardiaca e della compliance diastolica. È un quadro simile a quello di una miocardiosi tossica, come in caso di carenza di vitamina B_1, ma a patogenesi per ora assai più sfumata e indefinita. Questi soggetti presenterebbero un cuore precocemente dilatato, talora notevolmente cardiomegalico, con facili aritmie e progressivi segni di scompenso di circolo.

Da sottolineare che la microangiopatia, anche se non è dipendente in modo diretto ed assoluto dal dismetabolismo glucidico, è più precoce e più rapidamente evolutiva nei diabetici mal compensati e che la prevenzione di essa può essere tentata solo cercando di compensare al meglio il diabete.

Accanto al problema microangiopatico esiste quello macroangiopatico, cioè quello dell'arteriosclerosi nei diabetici. È oramai accertato che nei diabetici maschi le complicanze della malattia arteriosclerotica raddoppiano l'incidenza e che le donne, che sono naturalmente protette nei confronti della malattia arteriosclerotica, perdono, per intervento della malattia diabetica, questa protezione naturale e finiscono per manifestare le complicanze arteriosclerotiche con frequenza che si avvicina molto a quella dei soggetti di sesso maschile. Per spiegare in modo soddisfacente l'elevata incidenza delle lesioni arteriosclerotiche nei diabetici e soprattutto nelle donne sono state emesse di recente alcune ipotesi, anche se la esistenza di fattori genetici comuni tra diabete ed arteriosclerosi non può certo essere esclusa.

Quale sia il peso reale del diabete nella patogenesi dell'arteriosclerosi non è dato sapere con sicurezza: alcuni recenti lavori hanno contestato che il diabete di per sè possa rappresentare un rischio di arteriosclerosi, essendo piuttosto in grado di aumentare la patogenicità degli altri fattori di rischio definiti maggiori (ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, ipercolesterolemia-LDL).

È inoltre sostenuta da una serie di lavori clinico-sperimentali la presenza di alterazioni emocoagulative e reologiche che si manifestano frequentemente nel diabetico e che sembrano avere un ruolo importante nei confronti della progressione della malattia vascolare.

In sintesi si possono segnalare le seguenti alterazioni emocoagulative e reologiche nel diabete scompensato, specie se di lunga durata, soprattutto se sono presenti complicanze microangiopatiche:

1) aumento dell'adesività e aggregabilità piastrinica. Tale esaltata aggregabilità sembra dipendere da alterazioni intrinseche delle piastrine diabetiche, fra cui l'aumento della glucosil-transferasi, enzima che avvia il processo di aggregazione legando i radicali idrossilisinici di membrana. Accanto a questo meccanismo intrinseco, è stato dimostrato che il plasma dei diabetici rende iperaggreganti in vitro le piastrine di soggetti sani: il fattore solubile responsabile dell'iperaggregazione nei diabetici sembra essere una parte della cosiddetta frazione antigenica del fattore VIII o frazione di Willebrandt, che dev'essere distinta dalla frazione procoagulante che risulta normale nei diabetici. Un altro meccanismo potrebbe essere operativo nel diabetico per aumentare l'aggregabilità delle sue piastrine. La cellula endoteliale normalmente secerne un derivato prostaglandinico, la prostaciclina, che viene catturata dalla piastrina dove interferisce nella via dei trombossani, riducendo la produzione endogena di trombossani (che controllano la fase irreversibile dell'aggregazione). Nei diabetici è stata dimostrata una generica tendenza alla ridotta produzione di prostaciclina, per ora non chiaramente correlata a specifiche cause (compenso, durata, ecc.).

   Esistono pertanto numerosi meccanismi che possono giustificare una tendenza trombofilica nel diabetico e la maggior parte dei meccanismi sembra attivabile essenzialmente dallo stato iperglicemico e dalla carenza insulinica.

2) Aumento dei fattori della coagulazione, soprattutto del fibrinogeno e della trombina. Il primo aumenta, nel diabetico, come espressione dello stress metabolico della malattia o forse in dipendenza della iperglucagonemia, come sostenuto da alcuni; la seconda è elevata forse a causa della ridotta presenza in circolo di antitrombina III, un regolatore fisiologico della trombina. Nel diabete, poi, in conseguenza dello stato ipossico cui alcune cellule endoteliali sono sottoposte, è possibile che si produca una liberazione di fattori tromboplastinici che attivano la via intrinseca della coagulazione. È stato inoltre descritto un aumento di produzione di inibitore plasmatico e una riduzione di produzione di angiochinasi: questi due fenomeni associati, contribuiscono a ridurre l'attivazione del plasminogeno in plasmina con conseguente ridotta rimozione di fibrina. Sembra quindi che nel diabetico scompensato, oltre alla stimolazione della adesione-aggregazione piastrinica, si realizzi una coagulopatia per aumento della produzione di trombina e fibrina, con ridotta rimozione della stessa. Si instaura, in altri termini una coagulopatia a lento consumo, la cui progressione verso la trombizzazione dei vasi è spesso inevitabile.

3) Aumento di rigidità degli eritrociti, con conseguente aumento della viscosità totale del sangue e rallentamento del circolo nei capillari più fini (ad esempio nella retina e nel glomerulo renale). Questo fenomeno, associato al noto aumento della emoglobina glicosilata, potrebbe comportare una ridotta cessione di O_2 ai tessuti, aggravando il danno vascolare in parte già avviato.

L'insieme di questi fattori, brevemente analizzati, si assommano nella pratica ai fattori predisponenti umorali (iperlipemia, stress meccanici come sono quelli favoriti dall'ipertensione arteriosa) e forse ai danni microvascolari che apparentemente sono indipendenti dai fattori

patogenetici su esposti, per rendere le arterie e i capillari dei soggetti diabetici assai esposti alla malattia arteriosclerotica, alle complicanze trombotiche, con le conseguenze ben note sul piano clinico (claudicatio intermittens, angina e infarto miocardico, trombosi cerebrale, ecc.).

G. DOLCETTI
Assistente medico - Ospedale di Policoro

LE PROTEINURIE - ASPETTI CLINICI

La proteinuria può essere osservata dal medico in tre circostanze:

A) Talora si tratta di un reperto occasionale: la scoperta della proteinuria induce ad effettuare uno studio approfondito del malato, ma ogni accertamento fornisce reperti normali. Ci si trova di fronte cioè ad una proteinuria «isolata».

B) In altri casi l'inizio è simile al precedente, ma, non appena si procede ad un esame più approfondito del paziente, si ottengono uno o più reperti significativi che consentono un preciso orientamento diagnostico.

C) Una terza situazione, infine, è rappresentata da quei casi in cui la proteinuria si presenta nel contesto di un quadro clinico più ampio e già dall'inizio più o meno delineato.

Iniziamo col considerare le proteinurie isolate. Perchè si possa parlare di proteinuria isolata è necessario che:

1) l'anamnesi sia assolutamente muta per quanto riguarda precedenti nefrologici ed urologici;
2) l'esame obiettivo sia negativo;

3) non esista ipertensione arteriosa;
4) manchi qualsiasi altra anormalità nell'esame di urine, oltre la proteinuria e l'eventuale presenza di cilindri ad essa collegata (in particolare non microematuria, nè leucocituria significative);
5) la funzione renale, adeguatamente studiata, sia normale.

A questi criteri sarebbe utile aggiungere la normalità di un esame urografico e la negatività di almeno una urinocoltura. I pazienti con vera proteinuria isolata sono, tutto sommato, piuttosto rari: spesso si può invece constatare che, approfondendo lo studio di malati nei quali era stato effettuato oltre all'esame di urine, soltanto il dosaggio dell'azotemia, affiorano segni indubbi di un'insufficienza renale che, se pure di lieve entità è altamente significativa. In generale, in questi casi di proteinuria isolata, si può dire che, anche se un completo studio iniziale del malato ha dimostrato l'assoluta normalità di ogni dato, la prognosi deve sempre comportare qualche riserva; le riserve andranno attenuandosi se la proteinuria si dimostrerà incostante e se nel corso degli anni non compariranno altri segni di danno renale.

Persino lo studio degli aspetti nefrobioptici dei pazienti con proteinurie isolate non sembra a tutt'oggi capace di fornire elementi di chiaro significato interpretativo e prognostico. Di fronte ad una proteinuria isolata il medico ha però sin da principio l'obbligo di tener presente da una parte le proteinurie da posizione o da sforzo e dall'altra le proteinurie isolate della glomerulonefrite cronica. Le proteinurie da posizione o da sforzo, le cui patogenesi sono tuttora oggetto di discussioni, sono caratterizzate dalla comparsa delle proteine nelle urine solo in rapporto alla stazione eretta, all'iperlordosi o all'attività fisica. Non vi sono altri dati patologici (anamnestici, obiettivi, biochimici, radiologici); la proteinuria è presente esclusivamente in una o più delle condizioni citate, in quantità spesso inferiore a g. 1%, ma che può giungere talora fino a g. 10%; è del tutto assente quando il paziente resta a letto. La semplice diminuizione della proteinuria in clinostatismo (fenomeno di abituale osservazione) sta contro la diagnosi di proteinuria da posizione o da sforzo. Ma quale è il significato clinico di una proteinuria ortostatica? Si ritiene dai più che in almeno la metà dei casi questa proteinuria che si rileva per lo più nella fanciullezza, scompaia con il raggiungimento della pubertà o negli anni immediatamente successivi (entro i 20 anni). Comunque l'esperienza di alcuni AA. che si sono particolarmente interessati all'argomento consiglia una certa prudenza prognostica e ripetuti controlli nelle proteinurie da posizione o da sforzo. Assai delicato è il problema posto dalla proteinuria isolata permanente, espressione di una glomerulonefrite cronica.

Quando questa malattia non è preceduta da una glomerulonefrite acuta, o quando di un tale antecedente anamnestico si sia perduto il ricordo, l'occasionale osservazione di una proteinuria può rappresentare il primo e l'unico segno di una glomerulonefrite cronica. Prima che compaia l'ipertensione arteriosa, o che sia dimostrabile la ridotta filtrazione glomerulare, può essere presente, come unico segno, la proteinuria: si tratta di una proteinuria permanente, di tipo glomerulare a maggiore o minore selettività.

In questa fase di malattia due elementi possono indirizzare esattamente alla diagnosi. Il primo è un elemento di probabilità ed è costituito dalla non selettività della proteinuria. Il secondo è un elemento di certezza ed è costituito dalla nefrobiopsia. In tutti i casi il decorso non mancherà di chiarire la diagnosi. Fra le proteinurie isolate vi è da considerare infine quella insorta in gravidanza che persiste anche dopo l'espletamento del parto. Come è noto nella maggioranza dei casi una proteinuria sicuramente insorta in gravidanza cessa con il termine di questa. Non del tutto eccezionalmente però si osserva il persistere della proteinuria, con i caratteri della proteinuria permanente, anche oltre il periodo puerperale (6 settimane). In questo caso se non preesisteva un danno renale alla gravidanza e se le capacità funzionali dei reni sono integre due ipotesi sono le più probabili:

- o si tratta di una proteinuria gravidica a risoluzione ritardata, dato che è noto come la proteinuria possa talora persistere fino a sei mesi dopo il parto ed anche fino ad un anno;
- oppure si può trattare della forma proteinurica della pielonefrite gravidica che, se non curata, perdura al di là della gravidanza stessa. In questi casi l'urinocoltura, specie se ripetutamente positiva, potrà chiarire la diagnosi ed indirizzare la terapia. Sarà utile anche l'analisi elettroforetica delle proteine urinarie, che potrà mostrare una proteinuria di tipo tubulare o misto. Consideriamo ora quei casi nei quali la proteinura fa parte di un contesto anamnestico, clinico e di laboratorio che suggerisce genericamente un impegno renale. Si tratta quindi di stabilire quale contributo l'analisi della proteinuria possa fornire all'esatta definizione dei singoli quadri morbosi. Sotto tale profilo la proteinuria va considerata sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo. Dal punto di vista quantitativo le proteinurie vanno divise in due grandi gruppi:
- proteinurie lievi e medie;
- proteinurie intense.

Il limite di separazione tra i due gruppi è rappresentato dalla cifra di g. 0,1/Kg di peso corporeo/24 ore.

Questo valore non è arbitrario: esso è stato introdotto perchè si è constatato che, quando viene superato, la perdita di proteine è tale da portare all'instaurarsi della sindrome nefrosica. Pertanto in presenza di proteinuria intensa (come sopra definita) il medico sa già che, se pure una sindrome nefrosica non è ancora presente, essa finirà, più o meno presto, per instaurarsi, sempre che la proteinuria persista.

La valutazione qualitativa del tipo di proteinuria può poi portare elementi diagnostici di non trascurabile entità. Proteinurie di tipo glomerulare (per lo più non selettive) si rinvengono nelle glomerulonefriti acute e croniche. Proteinurie di tipo tubulare si rinvengono nell'insufficienza renale (acuta e cronica), nel rene policistico, nelle malattie del collageno e soprattutto nelle pielonefriti croniche. In questi casi tuttavia si tratta spesso (ad eccezione della insufficienza renale acuta) di forme miste con caratteri sia tubulari che glomerulari. Il tipico esempio di proteinuria tubulare pura si osserva nelle tubulopatie congenite (acidosi tubulare, galattosemia, fruttosemia, tirosinosi, diabete glucofosfoaminico, nefrocalcinosi, ipercalciuria idiopatica). Infine vi è la proteinuria delle gammopatie monoclonali il cui reperto può essere prezioso per indirizzare verso un'esatta diagnosi. Non è infrequente infatti che ammalati di mieloma multiplo siano scambiati per nefropatici in base al rilievo di anemia, iperazotemia, proteinuria. In questi casi spesso veramente prezioso è l'esame immunoelettroforetico delle uroproteine. Quando infine la proteinuria rappresenta soltanto un elemento di un quadro clinico già esattamente definito, il medico può essere indotto a ritenere superfluo lo studio. Indubbiamente quest'orientamento è valido per le proteinurie dell'insufficienza cardiaca, per le banali proteinurie febbrili, ecc.; ma non è sempre così. In realtà, l'analisi elettroforetica delle proteinurie può fornire in alcune circostanze utili indicazioni sia in tema di prognosi che di terapia. Quest'aspetto dello studio delle proteine si collega al problema delle sindromi nefrosiche.

Lo studio della proteinuria può essere di interesse secondario in forme particolari, come quella da amiloidosi, da connettiviti, da diabete, da trombosi della vena renale, che richiedono tutte particolari, adatte ricerche per un'adeguata diagnosi etiopatogenetica. Le forme di sindrome nefrosica piú comuni hanno però alla loro base alterazioni istologiche di tipo glumerulonefritico: gli aspetti e la gravità di tali alterazioni condizionano la prognosi e la terapia. Ma poichè la biopsia renale non è di impiego corrente, diviene necessario affidarsi a criteri indiretti tra i quali uno dei più validi è proprio il tipo della proteinuria. Nell'ambito delle glomerulonefriti croniche con sindrome nefrosica

si possono distinguere due situazioni:

- la prima, caratterizzata istologicamente da glomeruli otticamente normali, si associa con alta frequenza a proteinuria di tipo selettivo, è sensibile ai cortisonici e si può considerare pertanto di prognosi abbastanza buona;
- la seconda ha come substrato istopatologico una glomerulonefrite membranosa, proliferativa, o mista, si associa di regola a proteinuria non selettiva, è quasi sempre insensibile ai cortisonici ed ha in complesso una prognosi molto poco favorevole. Si può pertanto ritenere che in presenza di una sindr. nefrosica lo studio della proteinuria sia, in mancanza di dati istobioptici, presupposto indispensabile per stabilire la terapia e per formulare la prognosi. Vi è ancora un'ultima situazione nella quale lo studio della proteinuria si dimostra del più alto interesse. È frequente il caso che, dopo una glomerulonefrite acuta permanga una modica proteinuria. In questi casi resta aperto il problema se il paziente sia guarito e la proteinuria rappresenti in certo senso solo un esito della pregressa malattia, destinato più o meno presto a scomparire; oppure se esso sia la testimonianza di un processo tuttora in evoluzione. In questi casi se la proteinuria, pur persistendo in valori quantitativi superiori a quelle minime tracce che possono ancora rientrare nell'ambito della normalità, ha i caratteri della proteinuria fisiologica, si può considerare guarito il paziente.

Per concludere, lo studio delle proteinurie merita di essere condotto in maniera più approfondita di quanto abitualmente non si faccia.

L'analisi elettroforetica delle proteine urinarie è una ricerca che qualunque buon laboratorio deve essere in grado di eseguire. E da una parte il medico deve abituarsi a chiedere quest'esame, dall'altra l'analista deve mettersi in grado di eseguirlo correttamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Levitt J.I.: *The prognostic significance of proteinuria in young college students.* Ann. Int. Med. 66, 685, 1968
2. Maiorca R., Scarpioni L.: *Le proteinurie.* Il Pensiero Scientifico Editore, 1968
3. Robinson R.R. et. al.: *Fixed and reproducibile orthostatic proteinuria. I. Light microscopic studies of the kidney.* Amer. J. Path. 39, 201, 1961.

4. Sasdelli M. et. al.: *Lo studio delle proteine urinarie nella pratica nefrologica.* Terapia, 59, 200, 1974.
5. Traeger J., Manuel Y., Revillard J.P., Fries D.: *Valeur séméiologique de l'analyse électrophoretique des protéines urinaires.* J. Urol. Néphrol., 73, 327.

G. DOLCETTI
Assistente medico - Ospedale di Policoro

NEUROPATIE ASSOCIATE A NEOPLASIE MALIGNE

Nel caso di neoplasie maligne non è rara la comparsa di neuropatie. In base alla patogenesi queste possono essere distinte in due gruppi:
- da infiltrazione neoplastica dei nervi periferici e/o delle radici spinali;
- da effetti a distanza del tumore (cosiddette neuropatie paraneoplastiche).

Neuropatie da infiltrazione tumorale diretta: sono di rara osservazione. Infiltrazione diretta di uno o più nervi e più frequentemente, di una o più radici spinali, può occasionalmente prodursi nel corso di linfomi, leucemie, carcinomi, sarcomi. Il quadro clinico è quello delle radicolo-nevriti.

Neuropatie paraneoplastiche: sono polineuropatie attribuite ad un effetto a distanza del tumore, non dovute a metastasi. Esse non sono facilmente discriminabili da altre neuropatie che possono insorgere nel corso di una neoplasia maligna. In particolare, sono da differenziarsi dalle neuropatie carenziabili, correlabili a denutrizione, nella fase di cachessia terminale, e dalle neuropatie tossiche, riferibili a trattamenti antiblastici.

Epidemiologia: i dati sull'incidenza assoluta delle polineuropatie paraneoplastiche sono incerti e discordanti. Le neoplasie cui più frequentemente si associano sono i carcinomi polmonari, mammari, ovarici, e meno spesso, altre neoplasie maligne (carcinomi dell'utero, della prostata, gastrointestinali).

Patogenesi: la patogenesi delle polineuropatie paraneoplastiche è ancora oscura. Le principali ipotesi sono tre: a) tossica, b) endocrino-metabolica, c) immuno-allergica.

L'ipotesi tossica ipotizza la liberazione da parte della neoplasia di metaboliti neurotossici. L'interpretazione endocrino-metabolica ipotizza la secrezione da parte della neoplasia di sostanze ormono-simili con effetto neurolesivo. L'ipotesi immuno-allergica infine, che è quella attualmente più accreditata, presuppone l'attività di autoanticorpi. Tuttavia in pazienti portatori di polineuropatie paraneoplastiche sono stati rinvenuti anticorpi attivi contro il sistema nervoso centrale, ma non contro il sistema nervoso periferico.

Anatomia Patologica: Sia dal punto di vista clinico che anatomopatologico si distinguono polineuropatie paraneoplastiche sensitive e miste. Le forme sensitive mostrano una prevalente degenerazione dei neuroni dei gangli sensitivi, associata spesso a degenerazione delle radici posteriori e a riduzione del numero delle fibre nei nervi sensitivi. Occasionalmente si osservano fenomeni degenerativi anche a livello dei cordoni posteriori del midollo. Le forme sensitivo-motorie non presentano quadri univoci: in alcuni casi sono segnalati come predominanti aspetti di demielinizzazione segmentaria, in altre invece è prevalentemente assonale con aspetti simil-walleriani.

SINTOMATOLOGIA

A) *Forma Sensitiva:* Si riscontra più comunemente in associazione con il microcitoma polmonare e spesso precede di mesi, talvolta anche di anni, il manifestarsi della neoplasia. L'esordio è per lo più subacuto e dominato da disturbi della sensibilità profonda ai quattro arti, spesso con maggior compromissione di quelli superiori. Disturbi di tipo atassico-sensitivo si evidenziano precocemente alle mani, mentre minori sono i deficits della sensibilità superficiale costituiti da parestesie-ipoestesie. La compromissione motoria periferica è modesta e tardiva. Non rara invece è la concomitante presenza di segni di compromissione del sistema nervoso vegetativo e anche del S.N.C.

B) *Forma Sensitivo-Motoria:* È quella di più frequente osservazione.

Insorge per lo più (mesi o anche anni) dopo la diagnosi della neoplasia maligna ed è frequente soprattutto negli stadi terminali di malattia. Gli arti inferiori sono quelli più spesso coinvolti con deficit ad iniziale distribuzione distale. Non è raro il coinvolgimento dei nervi cranici: specie ipo-anestesie nel territorio del trigemino. Sono descritte anche forme subacute e forme ricorrenti, queste ultime in genere associate a carcinoma polmonare. Per la diagnosi va segnalato che possono occasionalmente coesistere, in pazienti portatori di neoplasie, segni clinici ed elettromiografici di danno misto, sia neuropatico che miositico (cosiddette «neuromiopatie carcinomatose»). In particolare non rara è l'associazione di segni di neuropatia paraneoplastica con i sintomi miasteniformi che caratterizzano la sindrome di Lambert-Eaton.

Prognosi e terapia: La prognosi quoad vitam è ovviamente quella della neoplasia. Riguardo alla prognosi quoad valetudinem va segnalato che solo le forme sensitivo-motorie remittenti sembrano rispondere alla terapia steroidea (possono talvolta simulare una Gullain-Barrè). Le altre neuropatie paraneoplastiche non traggono invece giovamento da alcun tipo di terapia, ivi compresa quella messa in atto contro la neoplasia responsabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Aita, J.A.: *Neurogical Manifestations of general diseases.* 2nd Ed. Charles C. Thomas - Springfield, III, 1972.
2. Brain, R. and Norris, F.H. Jr.: *The remote effects of cancer of the nervous system.* Grune & Stratton, New York, 1965
3. Wells C.E. and Silver R.T.: *Neurologic manifestations of leukemia.* Ann. Int. Med., 46; 439, 1957.

P. DE VIVO, A. LUISE, A. DEL GAUDIO
L. PERFIDO, P. DE CILLIS
Unità Sanitaria Locale n. 4 - Ospedale «G. De Lieto» - Maratea
Servizio di Anestesia e Rianimazione: Primario Dr. P. DE VIVO

PERIDURALE CONTINUA PER ANALGESIA POST-OPERATORIA: LA CLONIDINA QUALE ALTERNATIVA AGLI OPPIACEI

RIASSUNTO

Gli AA. hanno verificato l'efficacia analgesica di O.150 mg di clinidina somministrati in peridurale nell'immediato post-operatorio. Dopo aver discusso il ruolo fisiologico di sistemi monoaminergici nel controllo del dolore gli AA. indicano le situazioni in cui questo alfa-stimolante centrale può rendersi utile quale alternativa ai morfinici.

SUMMARY

The AA. relate their clinic experriencein giving post-operatory analgesia using clonidine 0.150 mg injected by peridural route.

After the discussion on the physiologic activity of the central monoaminergic sistems in controlling pain, the AA. recomend this central alfa-stimulating drug whenever morphine-like drugs shall be avoided or interrupted.

La ricerca costante di farmaci capaci di determinare analgesia ha portato negli ultimi anni alla scoperta di sempre nuove correlazioni nel già complesso sistema di trasmissione del dolore. Oltre che intorno agli oppioidi endogeni si è andato sviluppando un vivo interesse intorno ai sistemi antinocicettivi discendenti a trasmissione monaminergica (1,2). Questo interesse ha spinto anche noi a valutare nell'uomo l'efficacia analgesica, più volte dimostrata in laboratorio (2,3,4), della clonidina.

Questo farmaco, alfa-stimolante del SNC, molto ben conosciuto come agente ipotensivante e come ausilio farmacologico utile a contrastare la crisi di astinenza da oppioderivati (5), ci sembrava una interessante alternativa ai morfinici somministrati in peridurale. Esso è stato pertanto iniettato per tale via nell'immediato post-operatorio allo scopo di confermare l'attività analgesica e di chiarirne l'utilità e i limiti sul piano clinico.

MATERIALE E METODO

Lo studio è stato condotto su 30 pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica e ginecologica. Tutti i casi erano simili per età, peso, altezza e rischio anestesiologico fatta eccezione per due soggetti ultrasettantenni in condizioni di precario compenso cardiocircolatorio.

Dopo una premedicazione consistente in atropina in muscolo (0,01 mg.Kg -1) praticata in reparto circa 30 m' prima della chiamata in camera operatoria, a tutti è stato posizionato un catetere in peridurale con puntura a livello di L_3-L_4 o L_4-L_5 e risalita per circa 2 cm. Dopo iniezione di una miscela in parti uguali di xylocaina 2% e marcaina 0,5% in quantità tale da ottenere l'analgesia per lo meno a livello di T_7, si è proceduto in anestesia generale superficiale con intubazione orotrachele e ventilazione meccanica (induzione con tiobarbiturico o flunitrazepan e succinilcolina, mantenimento con N_2O - O_2 - fluotano 0,5% e curarizzazione).

Nel post-operatorio quando i pazienti si lamentavano da almeno 15 m' di un dolore da discreto ad intenso si è proceduto secondo un piano randomizzato di cui non era a conoscenza nè l'anestesista di turno nè il paziente: è stato iniettato in peridurale un volume di 10 ml che poteva o essere semplice soluzione fisiologica o clonidina 0,150 mg in soluzione fisiologica.

Rilievi di diversi parametri sono stati fatti prima della iniezione e dopo 15, 30, 60, 120, 240, 300 e 360 m'. Per misurare la risposta

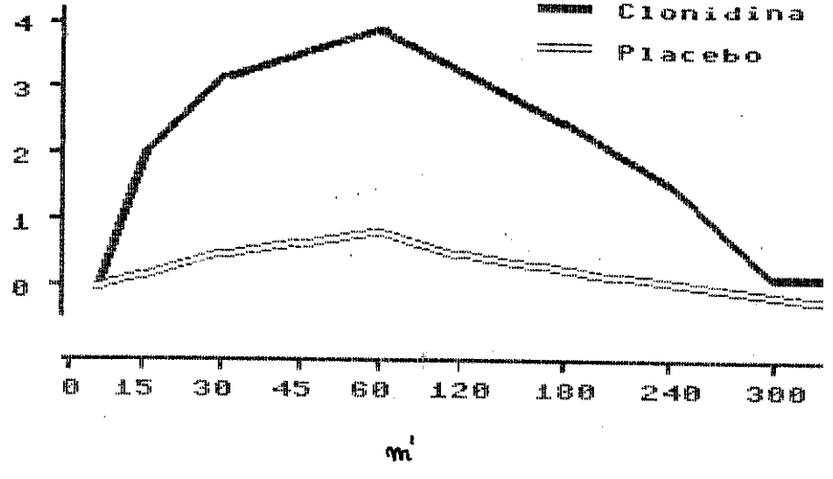
analgesica si è fatto ricorso alla valutazione della intensità del dolore (assente, lieve, discreto, intenso) e dell'entità del miglioramento (completo 4, notevole 3, discreto 2, scarso 1, nessuno 0, peggioramento -1) e ad un analogo visivo (una linea orizzontale di 10 cm con agli estremi il nessun dolore e il peggior dolore mai sentito). Nel caso di risposta analgesica assente dopo 60m' sono stati iniettati sempre in peridurale 3 mg di morfina in 8 ml di fisiologica.

Sono stati annotati grado di sedazione (marcata, modesta, lieve, assente) ed eventuali effeti collatterali. Particolare attenzione è stata posta nel rilevare valori di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e frequenza respiratoria. Per ogni caso l'anestesista ha espresso un giudizio complessivo in base a entità e durata della analgesia, presenza ed importanza di effetti collaterali. Anche i pazienti, nella giornata successiva a quella dell'intervento, hanno formulato un giudizio sulla validità del trattamento (eccellente, buono, sufficiente, scarso).

RISULTATI

I risultati relativi alle tre diverse valutazioni del dolore (intensità dolorifica, entità del sollievo, analogo visivo) sono stati nettamente sovrapponibili ed hanno mostrato un andamento rilevabile dalla figura 1.

FIG. 1 - VARIAZIONI DELL'ENTITÀ DEL MIGLIORAMENTO DOPO CLONIDINA E PLACEBO. MIGLIORAMENTO: 4=COMPLETO, 3=NOTEVOLE, 2=DISCRETO, 1=SCARSO, 0=NESSUNO, -1=PEGGIORAMENTO.



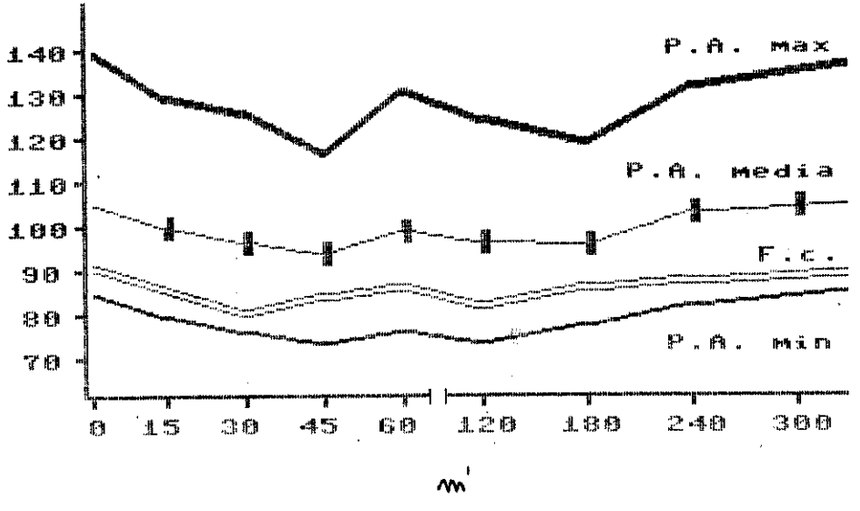
L'attività analgesica della clonidina è stata costante, essa si è manifestata tra i 5 e i 20 m' dopo la somministrazione ed ha raggiunto il massimo dopo 50 - 70 m'; in media dopo 120 m' è iniziato un certo declino che in modo progressivo ha portato, tra la 3ª e la 4ª ora ad una insistente richiesta di analgesico da parte del paziente.

Parallelamente all'analgesia ed in particolare con il momento della sua massima espressività, cioè tra i 50 m' ed i 180 m' abbiamo notato una modesta sedazione più spiccata nei soggetti che avevano ricevuto benzodiazepina all'induzione. Non abbiamo rilevato effetti collaterali assimilabili a quelli da morfinici, anzi segnaliamo che in un soggetto sul quale in una precedente esperienza chirurgica avevamo constatato un'imponente reattività emetica dopo 4 mg di morfina in peridurale, l'analgesia ottenuta con clonidina in dosi ripetute per tutto il periodo post-operatorio non si è mai accompagnata a nausea nè a vomito.

La valutazione complessiva data dall'anestesista è stata ampiamente favorevole per la clonidina rispetto al placebo anche se delle riserve sono state avanzate per la breve durata e per il calo pressorio verificatosi in due casi. Anche i pazienti hanno riferito un giudizio nettamente positivo per la clonidina.

Costantemente si è verificato un calo della pressione arteriosa e delle frequenze cardiaca (fig. 2) però in limiti accettabili.

FIG. 2 - VARIAZIONE MEDIA NEL TEMPO DELLA P.A. MAX, MINIMA, MEDIA E DELLA F.C.



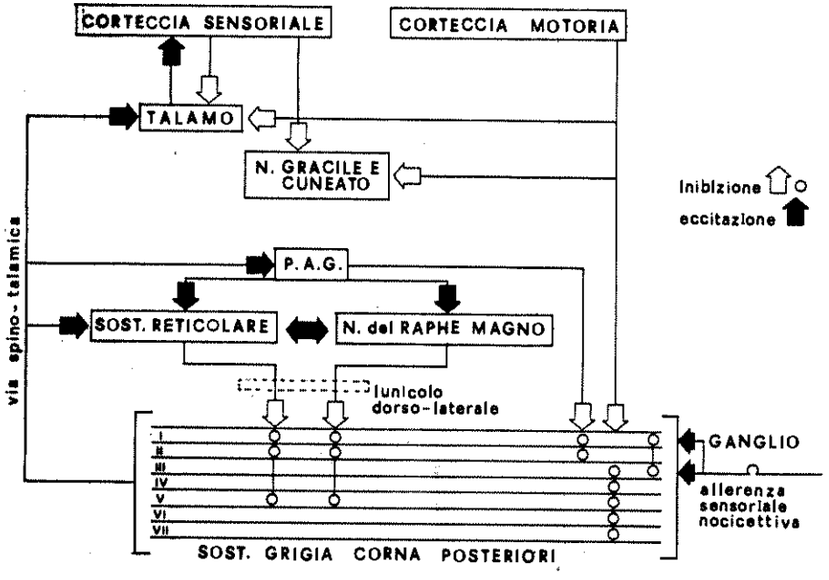
Solo in due ammalati anziani e defedati si è resa necessaria una correzione farmacologica con albumina al 20% e dosi refratte di etilefrina. In media il calo della pressione media e della frequenza cardiaca hanno raggiunto un massimo rispettivamente del 12% e dell'11% tra i 30 ed i 45 m' dopo l'iniezione di clonidina. Non si è avuta nessuna variazione significativa della frequenza respiratoria.

DISCUSSIONE

La nostra esperienza conferma sul piano clinico la possibilità di produrre analgesia interferendo a livello spinale con un sistema di tipo monoaminergico ben distinto da quello oppioide.

Che il controllo inibitorio della trasmissione nocicettiva non sia appannaggio solo dei sistemi oppioidi endogeni è oggi un dato accertato, tuttavia ancora in gran parte misteriose sono le complesse interazioni fra i vari sistemi inibitori, le strutture anatomiche ed i neurotrasmettitori che ne risultano coinvolti.

FIG. 3



Sul piano anatomico attività inibitorie nei riguardi della nocicezzione sono state individuate sperimentalmente a numerosi livelli, sia spinali che sovraspinali (fig. 3) (6,7,8,9). Ruolo importantissimo e centrale è svolto dalla sostanza grigia periaqueduttale (PAG) la cui stimolazione elettrica produce analgesia realizzantesi solo parzialmente attraverso il sistema degli oppioidi endogeni e non tanto a suo livello, quanto attraverso connessioni estrinseche discendenti.

A questo proposito sono importanti le proiezioni al nucleo del rafhe magno, serotoninergico, la cui stimolazione produce anche analgesia (10).

Dal nucleo del Rafhe Magno prendono origine fibre bulbo-spinali che decorrono nel funicolo dorso-laterale (11) e rappresentano gran parte dei terminali serotoninergici antinocicettivi spinali. L'attività inibitoria si realizzerebbe a livello midollare in sede presinaptica sull'afferenza delle fibre C (12). Il ruolo fondamentale svolto dalla serotonina è stato confermato da esperimenti che hanno dimostrato l'inibizione selettiva della nocicezione dopo applicazione iontoforetica della 5-Ht a livello del corno dorsale e la reversibilità di tale effetto determinata dalla antiserotinenergica metisergide, analogamente a quanto già verificato dopo stimolazioni del Rafhe Magno (1,13).

La serotonina non sarebbe comunque l'unico trasmettitore dei neuroni bulbo spinali.

La PAG, attivata essa stessa da impulsi dolorifici, al di là delle connessioni con il Rafhe Magno, esercita il suo ruolo inibitorio anche attraverso proiezioni dirette al midollo spinale (14) e attraverso connessioni con il nucleo giganto-cellulare della sostanza reticolare. Da quest'ultima discendono, così come dalla sostanza reticolare di tetto, ponte e mesencefalo, fibre antinocicettive reticolo-spinali sempre nell'ambito del funicolo dorso-laterale (13,15).

Tali neuroni della sostanza reticolare, direttamente attivati dagli impulsi dolorosi, hanno dimostrato di possedere natura prevalentemente noradrenergica: sostanze antiadrenergiche quali fentolamina e fenossibenzamina sono infatti capaci di annullare l'analgesia indotta dall'elettrostimolazione della sostanza reticolare (11,16) mentre non producono lo stesso effetto sostanze antiserotoninergiche quali la metisergide. Mediazione noradrenergica di tipo inibitorio sulla nocicezione è stata anche localizzata nel locus ceruleus, nucleo pontino che proietta direttamente fibre al midollo e al Rafhe Magno dal quale anche ne receve (17,18).

La noradrenalina gioca un ruolo importante nella modulazione ed inibizione del dolore anche a livello spinale (17). L'applicazione iontoforetica di noradrenalina in vicinanza degli interneuroni del corno dorsale determina infatti una potente azione inibitoria anche se non è stato chiarito se questo effetto sia di tipo presinaptico, postsinaptico o duplice (19). Lo stesso Bromage ha ipotizzato che il prolungamento dell'azione analgesica della morfina somministrata per via peridurale insieme all'adrenalina 1:200.000 sia dovuta più che alla azione vasocostrittrice, all'attivazione dei sistemi discendenti di controllo (20). Questi dati insieme ad alcune segnalazione cliniche (21) sull'utilità antalgica dell'alfa stimolante centrale clonidina in peridurale, ci hanno spinto alla verifica di tale attività nel periodo post-operatorio.

La conferma delle proprietà analgesiche ottenuta con posologie basse di farmaco (0,150 mg) è secondo noi di grande importanza per le implicazioni terapeutiche che comporta.

L'attivazione di un sistema antinocicettivo sinergico ma diverso da quello oppioide può rendere possibili utilizzazioni in contemporanea di dosi di morfina insieme all'alfa - agonista ritardando così la comparsa di tolleranza all'oppioide e riducendo l'incidenza di effetti collaterali spiccati.

In virtù dell'assenza di tolleranza crociata tra i due sistemi (22) può essere opportuno ricorrere alla clonidina quando insorge tachifilassi per la morfina e comunque si può pensare ad alternare i due farmaci per evitare che questo fenomeno si manifesti.

La capacità inoltre della clonidina in spinale di contrastare l'astinenza da oppiacei (23) pone per lo meno le basi teoriche di un suo uso in peridurale sia a scopo antalgico post-operatorio nei tossicodipendenti che per la terapia dell'astinenza ed iperalgesia da interruzione di cronica somministrazione di narcotici in spinale per dolori neoplastici.

L'assenza di vomito ed un certo effetto ipotensivante pongono infine per la clonidina in peridurale a scopo antalgico altre due chiare indicazioni: quella per soggetti con importante risposta emetica dopo morfina e quella per soggetti con ipertensione arteriosa. In questi ultimi la relativa brevità dell'analgesia, che è di certo un elemento negativo in assoluto, può addirittura costituire un vantaggio perchè determinando la necessità di più somministrazioni nelle 24 ore assicura parallelamente un controllo efficace dell'ipertensione.

BIBLIOGRAFIA

1. Fields H.L., Basbaum A.I.: *Brainstem control of spinal pain trasmission neurons.* Annu. Rev. Physiol. 40: 217-248, 1978
2. Yakoh T.L., Reddy S.V.: *Studies in the primate on the analgetic effects associated whit intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen.* Anestesiology 54: 451-467, 1981
3. Lin M.T., Chi M.L., Chandra A., Tsay B.L.: *Serotoninergic mechanisms of bet-endorphin and clonidine induced analgesia in rats.* Pharmacology 20: 323-328, 1980
4. Chance W. T.: *Clonidine analgesia : tolerance and cross-tolerance to autoanalgesia.* Life Sience 33: 2241-6, 1983
5. Gold M.S., Pottash A.C., Sweeny D.R., Kleber H.D.: *Opiate withdrawl using clonidine. A safe, effective and rapide non opiate treatment.* JAMA 243: 343-346, 1980
6. Maxwell D.J., Fyle REW, Rethelyi M.: Morphological properties of physiologically characterized lamine III in the cat spinal cord. Neurosci., 10: 1-22. 1983
7. Kelly D.D., Kaudel E. R., Schwartz J. H. (Eds), *Principle of neuroscience,* Arnold, London 199-212, 1981
8. Ottoson D.: *Phisiology of the neurons system. Mc Miliam Press Ltd, London 1983*
9. *Herkenam M., Pert C. B.: In vitro autoradiography of opiate receptors in the rat brain suggests loci of «opiatergie» pathways.* Proc. Nath, Acad. Sci. 77: 5532-5536, 1980
10. Basbaum A. I., Marley N., O'Kleefe J.,: *Spinal cord pathways involved in the production of analgesia by brain stimulation* - in Bonica J. J. and Albe - Fessard D. G. (Eds) «Advances in pain research and therapy» vol. I, New-York, Raven Press, 511-515, 1976
11. Basbaum A. I. Anatomical substrates for the desending control of nociception. in Sjolund B. and Bjorklund A. (Eds) *«Brain stemcontrol of spinal mechanism»* Eluis. Biomed. Press. 119-133, 1982
12. La Motta C. C., De Lanerolle N. C. *Ultrastructure of chemically de fined neuron sistems in the dorsal horn of the monkey. Serotonin immunoreactivivity.* Brain Res 274: 65-77, 1983
13. Basbaum A. I., Mors M. S.. Flezer E. J.: *Opiate - and stimulation-produced analgesia: the contribuzion of the monoamines.* In Bonica J. J. (Eds) «Adv. in pain research and therapy» vol. V, 329-339, 1983

14. Mantum P. W.: *Connection of midbrain periacqueductal gray in the monky - II - Descending efferent projection.* J. Neurophysial, 49: 582-594, 1983
15. Basbaum A. I., Relston G. J.: *Proiections from nucleus raphe magnus.* in the primate Pain Abstr. 1: 259, 1978
16. Satoh M., Akaike A., Takahiron N., Takapi N.: *Evidence for involvement of separate mechanisms in the production of analgesie by electrical stimulation of the nucleus reticularis paragigantocellularis and nucleus raphe magnus in the rat.* Brain Res, 194: 525-529, 1980
17. Nygren L. G., Olson L.: *A new major projection from locus coeruleus: the main source of the spinal nerve terminals in the ventral and dorsal columnus of the spinal cord.* Brain Res., 132: 85-93, 1977
18. Pickal V., Segal M., Bloom F. E.: *A radiographic study of the afferent patways of the nucleus locus coeruleus.* J. Comp. Neurol. 155: 15-42, 1974
19. Belcher G. et al.: *The differential effects of 5-hydrossytryptamine, nor-adrenaline and raphe stimulation on nociceptive and non-nociceptive dorsal-horn interneurons in the cat.* Brain Res. 151: 307-321, 1978
20. Bromage P. R., Camporesi E. M., Durant Ph. A., Nielsen C. H.: *Influence of epinephrine as an adjuvant to epidural morphine.* Anestesiology 58: 257-262, 1983
21. Coombs D. W., Saunders R., Gaylor M., La Chance D., Jensen L.: *Clinical trial of intrathecal clonidine for cancer pain.* Aska 9th Annual meeting abstracts in Regionale Anesthesia 9: 34,1984
22. Cousins M. J., Mather L. E.: *Intrathecal and epidural administration of opioid.* Anestesiology 61: 276-310, 1984.

D. TAFUNI, C. D'AURIA
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Servizio di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica - Primario: Prof. C. D'AURIA

ANALGESIA MEDIANTE ELETTROSTIMOLAZIONE TRANSCUTANEA NELLA TRAUMATOLOGIA DELLO SPORT

INTRODUZIONE

Nel campo traumatologico sportivo, al medico non viene soltanto richiesta una corretta diagnosi ed una terapia, ma anche l'esigenza che l'atleta vuole e deve guarire presto.

Siffatta esigenza ha indotto alla ricerca di mezzi sempre più sofisticati per ottenere risultati terapeutici in tempi brevi.

Tra le varie metodiche antalgiche utilizzate per cercare di interrompere il circolo vizioso innescato dall'algia e di riabilitare la funzione muscolare ed articolare limitate della triade DOLORE-SPASMO-ALTERATO ASSETTO ARTICOLARE, un posto di rilievo occupa la cosidetta NEUROELETTROSTIMOLAZIONE TRANSCUTANEA (TENS) per la sua semplicità e facilità di applicazione.

L'interesse di tale metodica può essere riassunta nelle seguenti considerazioni:

a) la stimolazione delle fibre a grosso diametro, determina la chiusura delle «porte» alla propagazione spinale centripeta dei segnali dolorosi

e cioè la cosidetta teoria del CANCELLO o del controllo all'ingresso del Melzack e Wall.

b) attraverso la liberazione di peptidi oppioidei (endorfine, enkefaline) si attiva e si completa la trasmissione del sistema antinocicettivo discendente.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare la efficacia della Neurostimolazione elettrica transcutanea in varie patologie di carattere sportivo (contusioni, contratture, distorsioni, dolori articolari, ecc.) caratterizzate da dolori dell'apparato muscolo-scheletrico ed anche in considerazione che i mezzi terapeutici di più comune uso per questi dolori (ac. acetilsalicilico, antiinfiammatori ecc.) spesso non hanno il tempo di agire, stante la immediatezza di ogni competizione rispetto alle successive.

MATERIALE E METODO

Sono sati sottoposti a *TENS* 50 atleti svolgenti attività agonistica professionistica continuativa per l'anno sportivo 1984-1985, affetti da patologia muscoloscheletrica, praticanti le seguenti discipline sportive:

N. 10 Atlete della Pallavolo Femminile Matera «Cassa di Risparmio di Calabria e di Lucania» militante nel Campionato Nazionale di Serie A2.

N. 32 Atleti della «Matera Calcio S.p.A.» militante nel Campionato Nazionale di Serie C2.

N. 8 Atleti praticanti Basket in varie squadre locali.

Gli atleti, di età compresa tra i 15 e i 28 anni, erano 40 di sesso maschile e 10 di sesso femminile.

I pazienti presentavano una patologia varia (TAB. n. 1) con la costante del sintomo DOLORE e della LIMITAZIONE FUNZIONALE.

TAB. 1

PATOLOGIA	N. CASISTICA
- Tendiniti	10
- Contratture muscolari	8
- Sciatalgie	2
- Distorsioni	8
- Periartriti	6
- Metatarsalgie	3
- Lombalgie	7
- Epicondiliti	2

PATOLOGIA	N. CASISTICA
- Pubalgia	1
- Mialgie	2
- Osteoalgia tubercolo tibiale	1

Sono stati valutati i parametri dolore e limitazione funzionale.

Per ciascuno dei due parametri è stato attribuito un punteggio di gravità all'inizio e al termine del trattamento, così codificato: (Tab. n. 2)

TAB. 2

Limitazione funzionale	Punteggio	Dolore
ASSENTE	0	NESSUNO
LIEVE	1	LEGGERO
NOTEVOLE	2	FORTE
SPICCATA	3	MOLTO FORTE
TOTALE	4	INSOPPORTABILE

Abbiamo usato un Elettrostimolatore A200 e gli stimoli scelti sono stati i seguenti:

1) durata dell'impulso intorno ai 0,5 msec.
2) frequenza da 50 a 100 Hz.
3) forma dell'impulso ad onda rettangolare.
4) intensità della corrente di uscita regolata da 0 a 50 mA. In pratica è stata regolata in modo da evocare una piacevole sensazione di formicolio con contrazione muscolare tetanica e con un valore massimo a fine seduta di 20-25 mA.

Gli elettrodi, di gomma conduttiva flessibile al silicone (3,5 × 4,5 cm) sono stati posizionati o a livello dei Trigger Points - dove evidenti - o sul decorso dei nervi periferici.

Le sedute di elettrostimolazione sono variate da un minimo di 2 ad un massimo di 6 per paziente; di durata variabile dai 20 ai 30 minuti e con frequenze giornaliere di una o due sedute.

In 15 casi una sola applicazione ha permesso di ottenere una remissione totale e definitiva della sintomatologia dolorosa.

Dei 50 atleti, 25 sono stati trattati volutamente solo con T E N S e gli altri 25 con T E N S e terapia antiinfiammatoria per via generale a dosi minime.

Il controllo è stato effettuato con altrettanti atleti trattati solo con terapia farmacologica.

RISULTATI E DISCUSSIONI

Dallo studio così effettuato si è evidenziato quanto segue:

a) che la riduzione della componente dolore si è avuta nella quasi totalità dei casi in media dopo 4 applicazioni trattati con TENS e con TENS e terapia farmacologica a dosi minime; mentre nei pazienti trattati solo con terapia farmacologica il tempo di scomparsa della componente dolore era più lunga anche per la permanenza della componente impotenza funzionale - spasmo;

b) che la scomparsa dell'impotenza funzionale si aveva quasi immediatamente anche dopo 1-2 sedute sia per il gruppo «solo TENS» che per quello TENS e terapia farmacologica minima;

c) che le complicanze sono state nulle per il gruppo «solo TENS» mentre per la sola terapia farmacologica si sono verificati casi di sospensione della stessa per disturbi gastronterici (vomito, bruciore, ed iperacidità gastrica);

d) inoltre è da sottolineare quanto abbiamo osservato sulla sfera psicologica dell'atleta:
l'atleta ha reagito favorevolmente ed entusiasticamente per il minor tempo di recupero dell'infortunio e per il suo più pronto reinserimento nell'attività di gruppo e dell'attività ginnico-motoria degli allenamenti predisposti dai tecnici di squadra;

e) solo in 2 casi di lombosciatalgia dx e 1 caso di periartrite scapolo-omerale si è avuto un completo insuccesso dal punto di vista del recupero funzionale, mentre sulla componente dolore si è riuscito a far ottenere un immediato sollievo al paziente.

I 3 casi menzionati, ritornati alla nostra osservazione, erano stati sottoposti ad intervento chirurgico risolutore perchè affetti da ernia discale i primi due e il terzo da lussazione recidivante scapolo-omerale.

CONCLUSIONI

Da questa prima esperienza in campo sportivo, a cui seguiranno i dati ottenuti da una nostra attuale sperimentazione in campo clinico, siamo pervenuti alla conclusione che tutta una serie di piccoli traumi la cui sintomatologia prevalente è il dolore sono suscettibili di trattamento e di remissione con la TENS.

A nostro giudizio è rilevante il fatto che con tale metodica si possa influenzare positivamente sia la componente algica e funzionale che quella piscologica dell'atleta anche in rapporto alla riluttanza frequente dello stesso all'utilizzo di sostanze farmacologiche, ed evitare così di disertare gli allenamenti e le competizioni.

Pertanto si può affermare che la TENS interrompendo il circolo vizioso dolore-contrattura muscolare contribuisce a migliorare la funzionalità articolare e costituisce un ulteriore valido sostegno terapeutico.

L'efficacia di tale metodica, l'assenza di effetti collaterali e la semplicità di esecuzione, ne suggeriscono l'impiego come alternativa od aggiunta alla terapia farmacologica - che in questi casi viene ridotta - e alla metodiche fisiochinesoterapiche utilizzate nel trattamento delle sindromi dolorose.

BIBLIOGRAFIA

1. Bhom E.: «*Transcutaneous electrical nerve stimulation in chronic pain after peripheral nerve stimulation*» Acta Neurochir. 40-277, 1978
2. Dehen H.: «*Recepteur morphiniques et peptides endogènes morphine-like*» Rev. Trat. 29, 1549, 1979
3. Hughes I., Kostelitz H.W. «*Opioid peptides*» Br. Med. Bull. 33, 157, 1977
4. Mannheimer C., Lunds S., Carlsson D.A.: «*The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation TNS on joint pain in patients with rheumatoid arthritis*» Scand. J. Rheumatol. 7, 13, 1978
5. Moresca M.: «*Electric stimulation and neuromodulation techniques in pain therapy*» Atti 1° Corso Pratico Internazionale di Aggiornamento sulla terapia del dolore - Vicenza 1980 pag. 128
6. Melzack R., Wall P.D.: «*Pain mechanism: a new theory*» Scienze 150, 971, 1985.
7. Procacci P., Zoppi M., Moresca M.: «*La terapia delle sindromi dolorose con stimolazione elettrica (Elettroanalgesia)* Clin. Ter. 73, 465, 1975.

8. Procacci P., Moresca M.: *Traitements de la doleur par la stimulations peripheriques»* La Doleur Ed. Abdelmoumène-Masson Paris 1979-59
9. Sternaback R.A., Iquelzi R.J., Deems L.M., Tmmermous G.: *«Transcutaneous electrical analgesia: a fallow up-analysis»* Pain 2, 35, 1976
10. Wall P.D., Swett W.H.: *«Temporary abolition of pain in man»* Scienze 155, 108, 1967

C. SINNO, A.M. SINNO*
Specialista in Medicina dello sport
**Biologa*

CICLO MESTRUALE ED ATTIVITÀ SPORTIVA: INDAGINE SU 215 ATLETE

RIASSUNTO

È stata condotta un'indagine su 215 atlete per evidenziare i rapporti esistenti tra attività fisica e ciclo mestruale.

Dall'indagine è emerso che attività sportive di media intensità non influenzano negativamente la comparsa del menarca, del bioritmo mensile e del rendimento atletico, contraddicendo in parte i dati allarmistici della letteratura.

* * * * * *

Negli ultimi anni si è verificato un notevole aumento sia delle donne che praticano sport, sia del tempo che queste dedicano all'allenamento.

Tale fenomeno ha determinato un miglioramento dei risultati tecnici che, specie se espressi come incremento percentuale, sono stati notevolmente superiori a quelli ottenuti dai maschi.

ESEMPI:

UOMINI	1954	1985	Incremento in %
100 metri	10"20	9"93	2,6
200 metri	20"60	19"72	4,2
800 metri	1'46"6	1'41"8	4,5
Salto in alto	mt. 2,11	mt. 2,41	14,2
Salto in lungo	mt. 8,13	mt. 8,90	8,6
DONNE			
100 metri	11"60	10"76	7,2
200 metri	23"60	21"71	7,9
800 metri	2'15"9	1'53"2	16,6
Salto in alto	mt. 1,71	mt. 2,07	21,0
Salto in lungo	mt. 6,25	mt. 7,44	19,0

Questa maggiore partecipazione femminile ha portato anche ad evidenziare i rapporti esistenti tra attività sportiva e manifestazioni che più fortemente caratterizzano la vita di relazione della donna, cioè ciclo mestruale, gravidanza, allattamento.

L'attenzione si è rivolta, in particolare, allo studio delle reciproche influenze esistenti tra attività fisica e ciclo mestruale.

Recentemente molti interrogativi sono sorti sugli effetti dell'esercizio fisico sulla funzione mestruale riguardanti, in particolare, la comparsa di irregolarità mestruali, amenorrea, ritardo della comparsa del menarca; dati che hanno destato preoccupazioni nelle atlete, nelle famiglie, nei mass-media.

Diminuzione del peso corporeo, scarso adipe, alimentazione inadeguata, brusche variazioni ormonali con aumento dei livelli plasmatici di Beta-Endorfina e Metencefalina, in grado di inibire la dismissione dei Realising-Factor per l'L.H., sono stati chiamati in causa per spiegare tali fenomeni.

SCOPO DELL'INDAGINE

Poichè recenti indagini riferiscono un'elevata incidenza di turbe mestruali, tali da porre in dubbio gli effetti benefici dell'attività fisica, si è ricercata l'incidenza di tali disturbi su un gruppo di atlete con impegno atletico intermedio tra attività di vertice e attività ricreativa.

A tal fine è stato presentato a 215 atlete dell'Italia meridionale un questionario in cui si chiedevano:

- notizie anagrafiche
- notizie inerenti lo sport praticato
- notizie inerenti l'anamnesi ginecologica, il tutto in rapporto all'attività sportiva.

Ogni atleta usava se stessa come controllo e le risposte che dovevano fornire erano nella maggior parte dei casi di assenso o di negazione.

Il limite di questo metodo di indagine sta nella capacità delle atlete di compilare accuratamente il questionario e nella soggettività della valutazione delle alterazioni mestruali in particolare della dismenorrea.

RISULTATI

Dall'indagine sono emersi i seguenti dati:

- Suddivisione delle atlete per sport
  - Basket n. 110 51,1%
  - Pallavolo n. 45 20,9%
  - Atletica Leggera n. 60 27,9%
- Suddivisione delle atlete praticanti atletica leggera per specialità
  - Velocità-Salti n. 19 31,6%
  - Mezzofondo-Fondo n. 31 51,6%
  - Lanci n. 9 15,0%
  - Marcia n. 1 1,6%
- Età delle atlete
  - Età media 16,5 ±2,33 (±D.S.)
  - Basket 16,3 ±2,27 (±D.S.)
  - Pallavolo 17,3 ±2,94 (±D.S.)
  - Atletica 16,6 ±1,72 (±D.S.)
- Suddivisione delle atlete per gruppi d'età
  - 14-15 54 25,11%
  - 16-17 125 58,13%
  - 18-19 19 8,83%
  - 20 e oltre 17 7,90%
- Attività complementari all'attività sportiva
  - Studentesse n. 204 94,88%
  - Lavoratrici n. 5 2,32%
  - Professoresse di E.F. n. 3 1,39%
  - Casalinghe n. 3 1,39%
  - Atlete sposate n. 1 0,46%
- Anni di pratica sportiva
  - media generale anni 4,29 ±2,50 (±D.S.)
  - Basket » 4,7 ±2,85 (±D.S.)
  - Pallavolo » 4,4 ±1,97 (±D.S.)
  - Atletica Leggera » 3,4 ±1,80 (±D.S.)
- Numero sedute settimanali di allenamento
  - media generale n. 3,6 ±1 (±D.S.)
  - Basket n. 3,3 ±0,99 (±D.S.)
  - Pallavolo » 3,5 ±0,68 (±D.S.)
  - Atletica Leggera » 4,4 ±1,13 (±D.S.)

numero sedute	n. atlete	%
2	5	2,32
3	88	40,93
4	71	33,02
5	35	16,27
6	16	7,44

- Età comparsa del menarca
  - media generale anni 12,25 ±1,12 (±D.S.)

Basket	» 12,17	
Pallavolo	» 12,44	
Atletica L.	» 12,70	
età	n. atlete	%
10	13	6,04
11	40	18,60
12	71	33,02
13	64	29,76
14	26	12,09
16	1	0,45

- Caratteristiche del ciclo mestruale

Regolare	n. atlete 155	72,09%
Irregolare	» » 60	27,90%

- Caratteristiche dell'irregolarità

4 atlete pari al 6,60% per Ritmo, Dolore, Durata
16 atlete pari al 26,6% per Ritmo, Dolore
32 atlete pari al 53,3% per Ritmo
8 atlete pari al 13,3% per Dolore

- Modificazioni del ciclo mestruale in seguito all'attività sportiva

Immodificato	n. atlete 190	88,37%
Migliorato	» » 20	9,30%
Peggiorato	» » 5	2,32%

- Rendimento sportivo durante il ciclo mestruale

Immodificato	n. atlete 165	76,74%
Migliorato	» » 13	6,04%
Peggiorato	» » 37	17,20%

DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Dall'indagine è emerso che:

- La comparsa del menarca non sembra essere influenzata dall'attività sportiva agonistica (età media desunta dall'indagine 12,25) anche se alcuni autori riferiscono un ritardo della comparsa per una presunta riduzione del tessuto adiposo che contribuirebbe al pool estrogenico (l'androstenedione prodotto dai follicoli ovarici sarebbe convertito in estrone nel tessuto adiposo).

Non si è rilevata nessuna differenza significativa, nella comparsa del menarca, tra le discipline prese in considerazione.

Il menarca non è un fenomeno a se stante ma piuttosto il fenomeno conclusivo di una serie di trasformazioni morfologiche, fisiologiche e psicologiche che vanno sotto il nome di caratteri sessuali secondari che spaziano dalla comparsa dei peli pubici e ascellari, allo sviluppo delle ghiandole mammarie, all'accumulo di grasso all'addome, bacino, cosce.

A causa di tali cambiamenti si determinano modificazioni delle potenzialità atletiche riguardanti la forza, la velocità, la resistenza, la destrezza.

In questo periodo l'allenamento deve essere vario e deve mirare sia ad utilizzare meglio le qualità atletiche condizionate dalle modificazioni fisiologiche e morfologiche, sia ad interessare la giovane atleta senza annoiarla in lavori monotoni.

La ricerca delle qualità fisiche, per un corretto indirizzo sportivo, andrà fatta prima della comparsa del menarca poichè molto spesso risultati tecnici brillanti, in questa fase della vita della giovane atleta, sono da attribuire ad una precoce maturità sessuale.

Ne consegue che da un punto di vista medico-sportivo, per una corretta individuazione dei talenti sportivi, un lieve ritardo della comparsa del menarca non deve essere considerato negativo poichè soggetti con una maturazione più tardiva avranno la possibilità di un maggiore accrescimento delle ossa lunghe e di un fisico leggermente differente rispetto alle ragazze con una maturazione sessuale precoce.

Se la comparsa del menarca può essere relativamente ritardata dall'attività fisica, un ritardo della comparsa, nella giovane atleta, delle caratteristiche sessuali secondarie, non influenzabili dall'attività sportiva, rende necessarie indagini cliniche.

- Il bioritmo mensile non sembra essere influenzato dall'attività agonistica.

È emerso che atlete con ciclo irregolare prima dell'inizio dell'attività fisica continuavano a lamentare cicli irregolari anche durante il training.

Il 9,3% pari a 20 atlete ha riferito una regolarizzazione del ciclo ed una diminuizione della sintomatologia dolorosa; nella maggior parte dei casi tali miglioramenti erano messi in relazione con la ripresa degli allenamenti dopo la pausa estiva (Basket, Pallavolo).

Solo 5 atlete pari al 2,32% hanno riferito una modificazione in peggio delle caratteristiche del ciclo.

- 37 atlete pari al 17,2% hanno riferito un calo della performance durante il ciclo, in particolar modo nei primi due giorni e riferiti in massima parte alla dismenorrea.

Alcuni ricercatori ritengono che la dismenorrea rappresenti più un problema percepito che un problema effettivo.

Una piccola percentuale ha riferito un miglioramento del proprio rendimento.

- Non è stato riscontrato nessun caso di amenorrea secondaria contraddicendo pertanto i dati più allarmistici della letteratura che riporta numerosi casi di amenorree secondarie nelle maratonete anche se il dato non può essere generalizzato.

- Un dato preoccupante emerso dall'indagine è che l'83,24% delle atlete ha un'età compresa tra i 24 ed i 17 anni e che conferma come condizioni socio-culturali, autocondizionamenti, luoghi comuni intorno alla femminilità della donna sportiva limitano, specie al sud, una più larga partecipazione delle donne dopo i 18 anni alla pratica sportiva, ove si consideri che proprio nell'età adulta il corpo necessita di un continuo esercizio fisico in grado di mantenere uno stato di salute tale da espletare le proprie attività.

CONCLUSIONI

Dai dati, a volte contrastanti, presi in esame si evince chiaramente che l'attività sportiva anche di media intensità non influenza negativamente gli eventi biologici del ciclo mestruale (comparsa del menarca, caratteristiche del bioritmo).

Eventuali anormalità devono, comunque, essere tenute presenti, valutate attentamente ricercandone le cause attraverso indagini approfondite poichè numerose sono le situazioni di origine centrale (psicogena, ipotalamica, ipofisaria), ovarica, uterina, ormonale extragenitale, malattie di ordine generale in grado di alterare il ciclo mestruale senza, pertanto, attribuire ingiustificate ed arbitrarie responsabilità alla pratica sportiva.

Inoltre, sarà necessario che il compito di assistenza medica ad un'equipe sportiva femminile debba essere fornito oltre che dal medico di squadra anche da un ginecologo che si interessi delle problematiche della donna sportiva evitando che le atlete siano abbandonate a se stesse o ai consigli delle amiche così come è emerso da questa indagine.

BIBLIOGRAFIA

1. Antonelli-Salvini: *Psicologia dello Sport.* Lombardo Ed. 1978
2. Bellotti P.: *La riuscita della donna negli sport.* In Ricerca dei talenti sportivi. Ed. S.S.S. 1977 pag. 177-203
3. Dalmonte A.: *Fisiologia dello Sport.* Ed. Sansoni 1977
4. Forbes T.R.: *in Fisiologia e Biofisica* di Fulton-Howell Ed. S.E.U. 1973 pag. 1713-1746 vol. II
5. Golfard A.F.: *Valutazione delle disfunzioni mestruali.* Medico e paziente Aprile 83 n. 4 pag. 47-77

6. Guillet-Genety-Brunet-Guedj: *Medicina dello Sport* Ed. Masson 1980
7. Heipertz W.: *Medicina Sportiva* Ed. Mediterranee 1980
8. La Cava G.: *Medicina e traumatologia dello Sport.* Ed. Minerva medica 1978
9. Lubich T.-De Marchi R.: *Problemi fisiopatologici dell'attività sessuale dell'atleta.* Med. dello Sport vol. 22 n. 9 sett. 69 pag. 379-396
10. Pescetto et Al.: *Manuale di ostetricia e ginecologia.* Ed. S.E.U. 1978
11. Pozzi-D'Aversa: *Incidenza ed effetti del menarca sull'attività fisico-sportiva di un gruppo di studentesse.* Med. dello Sport vol. 25 n. 5 mag. 72 pag. 133-137
12. Venerando et Al.: Medicina dello Sport. Ed. S.E.U. 1974

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

APPROCCIO DIAGNOSTICO IN NEFROLOGIA CON FLOW CHARTS

I sintomi e segni di danno renale sono molto numerosi, ma è possibile raggrupparli in modo da isolare 10 sindromi (S.) principali.

Partendo dall'individuazione di queste sindromi, Coe (1) ha proposto un sistema ordinato di diagnostica nefrologica. L'importanza pratica di tale approccio deriva dalla facilità con cui le S. possono essere individuate e dalla conseguente riduzione dello spettro delle entità casuali di ricerca. L'individuazione delle S. è basata sulla raccolta di pochi e semplici dati clinici e di laboratorio: infatti queste S. hanno profonde radici storiche e sono essenzialmente il risultato di semplici osservazioni fatte quando le scienze di laboratorio erano ancora rudimentali.

La tab. 1 elenca le definizioni operative delle sindromi nefrologiche.

Sindrome nefritica acuta (SNA): Questa S. è la manifestazione clinica di una risposta infiammatoria acuta del nefrone e presenta una cmbinazione di Ematuria con segni di alterazione acuta della funzione renale come Oliguria, Riduzione del Filtrato glomerulare (VFG), Edema o Ipertensione arteriosa (HT). Tutti questi segni devono essere

TAB. 1 - DEFINIZIONE OPERATIVA DELLE SINDROMI

SNA = [Ematuria] + [Rid. VFG e/o Oliguria e/o Edema e/o HT] acuti e transitori
SN = [Proteinuria › 3.5 g/24 ore /1.73 mq]
AU = [Proteinuria e/o Ematuria e/o Piuria] + Esclusione delle altre 9 S.
IRA = [Anuria o Oliguria o Rig. VFG] + [(VFG norm ‹ 3 mesi prima) o (progressivo calo del VFG o aumento Creatinemia in gg. o sett.) o (Anemia ass.)]
IRC = [VFG ridotto] e [(VFG stabile da › 3 mesi) o (Sint. Uremici da › 3 mesi) o (Osteodistrofia renale) o (Reni piccoli)]
IVU = [Batteriuria › 100.000 col/ml] o [altri agenti infettici documentati]
OU = [Ostruzione documentata Rx] o [Ritenzione urin.] o [Residuo urin.] o [Visualizzazione diretta dell'ostruzione]
DT = [Documentazione del difetto]
HT = [Documentazione dell'Ipertensione arteriosa]
NL = [Eliminazione del calcolo con colica ren. o altra prova che il calcolo sia di origine ren.] o [Calcolo visto Rx] o [Calcolo rimosso chirurg.]

Da Coe (1) modificata. - I simboli sono spiegati nel testo.

Edema o Ipertensione arteriosa (HT). Tutti questi segni devono essere contemporanei, transitori e non altrimenti spiegabili. L'ematuria, da sola, non basta per affermare che c'è infiammazione acuta del rene, perchè i Globuli Rossi (GR) possono venire dalle vie urinarie, o anche dal rene, ma per cause non infiammatorie (cisti, tumori, traumi...). Quando i GR sono inclusi in cilindri (cil. eritrocitari), è sicura la loro origine nefronica, ma la lesione renale può essere di tipo cronico. Pertanto, per affermare la sindrome, devono essere presenti anche i segni di alterazione acuta della funzione renale (v.s.). In assenza di questi segni, i cilindri eritrocitari da soli, identificano una sindrome totalmente diversa: Anomalie Urinarie Isolate.

Sindrome nefrosica (SN): storicamente era definita dalla presenza di proteinuria massiva [› 3.5 g/24 h/1.73 mq], ipoalbuminemia, edema e iperlipemia. Attualmente, si ritiene che per affermare la SN basti la proteinuria massiva, che indica sicuramente un grave danno renale.

Infatti, i livelli serici dell'albumina dipendono dallo stato nutrizionale e dal bilancio tra perdite urinarie e sintesi epatica e non dalla gravità del danno renale. Edema e dislipidemia dipendono dal grado di ipoalbuminemia.

Anomalie urinarie isolate (AU): Questa S. viene definita dalla presenza di proteinuria (non massiva) e/o ematuria e/o piuria, previa esclusione delle altre 9 sindromi.

La distinzione tra AU e SNA o SN è in parte arbitraria perchè una coesistente e transitoria riduzione di VFG o una fase transitoria di edema e/o HT trasforma AU in SNA, mentre un aumento della proteinuria fino a livelli di 3-4 g/24 h trasforma AU in SN. Tuttavia l'esistenza di questa S. è molto utile perchè, per es., solo le Glumerulonefriti (GN) proliferative e le Nefriti ac. Interstiziali danno SNA, mentre l'ematuria isolata si può avere in molte altre malattie renali meno gravi. D'altra parte la proteinuria massiva richiede quasi sempre la Biopsia renale (BR), perchè caratterizza malattie spesso suscettibili di trattamento, mentre una proteinuria non massiva raramene richiede BR. Inoltre, l'ematuria isolata può originare da malattie delle vie urinarie, come Neoplasie, Tbc o Litiasi, che richiedono indagini urologiche, di solito non necessari in SNA.

Insufficienza renale acuta (IRA): ai fini pratici, una insufficienza r. viene definita acuta se si è instaurata nell'arco di giorni o settimane e comunque non oltre i 3 mesi. Il dato che piú sicuramente afferma l'esistenza della S. è l'osservazione diretta di un GFR che si riduce, o di una creatinemia che sale, nell'arco di giorni o settimane. Anche la presenza di oligoanuria significativa è indice di acuzie del processo, non essendo compatibile con una lunga sopravvivenza. Ugualmente affidabile è il dato di un VFG normale non molto tempo addietro.

Anche l'assenza di anemia, in presenza di grave riduzione di VFG, è un criterio utile, ma meno affidabile dei precedenti.

Può essere difficile differenziare un'IRA da una Insufficienza R. Cronica (IRC), anche perchè spesso le 2 S. coestistono: la malattia che ha causato IRC può riacutizzarsi e causare una ulteriore ed improvvisa riduzione del VFG, oppure si può avere un danno iatrogeno o, piú raramente, una seconda malattia renale. È importante però tener presente che la causa più frequente di IRA sovrapposta a IRC è dovuta a fattori extrarenali come riduzione della volemia efficace, shock di qualsiasi tipo e ostruzione ureterale o vascolare.

Insufficienza renale cronica (IRC): implica un VFG ridotto e stabile da oltre 3 mesi. Criteri di cronicità sono, appunto, la documentazione di un VFG ridotto e stabile di oltre 3 mesi, o, ancora meglio, di un lento declino di VFG nel corso di anni. Ugualmente validi criteri sono la presenza di osteodistrofia uremica e/o reni piccoli, che sicuramente riflettono un danno renale di lunga data. L'assenza di Anemia, in presenza di un VFG < 20 ml/min e previa esclusione di cisti renali, tumori eritropoietino-secernenti e poliglobulia, è un segno a sfavore della diagnosi di IRC.

Infezione delle vie urinarie (IVU): il dato fondamentale è la documentazione, nell'urina, di un numero significativo di batteri (di solito > = 100.000/ml) o di altri patogeni urinari. Sintomi come disuria, pollachiuria ecc.. orientano, ma non documentano IVU. D'altra parte, la negatività colturale, in presenza di sintomi non esclude l'IVU perchè esistono patogeni come, per es. BK ed anaerobi non svelabili con colture standard. La piuria è frequente in IVU, ma come i sintomi sopraesposti, non basta per affermare l'IVU. In presenza di ripetute colture negative, la piuria suggerisce l'esistenza di un germe insolito, oppure di calcoli o neoplasie. La piuria isolata, previa esclusione di IVU, è un segno di AU. Talora sono presenti cilindri leucocitari. Questi, al pari dei cilindri eritrocitari, indicano origine intratubulare e quindi infezione «alta».

Ostruzione delle vie urinarie (UO): viene definita documentando l'ostruzione o con Rx (o Eco) o con l'osservazione intraoperatoria o dalla presenza di ritenzione o di residuo urinario. Sintomi e segni tipici dell'ostruzione urinaria come, per es. anuria, nicturia, alterazione del getto, dolori al fianco o sovrapubici sono molto utili, ma non sono sufficienti ad affermare la S.

Difetti tubulari (DT): si distinguono forme anatomiche (Malattie cistiche renali) e forme funzionali. In queste ultime, il difetto può riguardare la secrezione, il riassorbimento o i meccanismi di concentrazione e diluizione delle urine. A differenza delle altre S. i DT sono definiti da studi più o meno fini dei vari aspetti della funzione renale, piuttosto che una costellazione di sintomi e segni. Alcune loro manifestazioni come poliuria, acidosi, anomalie elettrolitiche e biochimiche sono facili da rilevare e formano la base del primo sospetto diagnostico.

Ipertensione arteriosa (HT): quando la media di almeno 3 misure

pressorie ottenute in tempi diversi supera 145/95 mmHg si parla di HT. Alcuni AA. definiscono iperteso un soggetto con PA > 150/90 mmHg (2). L'OMS suggerisce 160/95 come valori limiti, e definisce come «borderline» quei valori pressori sistolici compresi tra 140 e 160 mmHg. È importante però tener presente che la distribuzione dei valori pressori, nell'intera popolazione, è di tipo gaussiano e quindi ogni separazione tra livelli «normali» e «patologici» è più o meno arbitraria (3).

Nefrolitiasi (NL): è definita dalla combinazione di colica renale con ematuria e passaggio del calcolo, oppure dalla visualizzazione Rx di un calcolo nelle vie urinarie superiori, oppure dalla rimozione chirurgica del calcolo. È importante osservare che l'eliminazione di un calcolo documenta NL solo se associata a colica renale, perchè il calcolo potrebbe essere di origine vescicale e avere così tutt'altro significato.

La tab. 2 elenca i dati clinici e la tab. 3 gli es. di lab. di base.

TAB. 2 - DATI CLINICI DI BASE

DATI	SNA	SN	AU	IRA	IRC	IVU	UO	DT	HT	NL
1. Ematuria	N	P	I	P		P		P		I
2. Oliguria	I	P		I	P		I			
3. Anuria	I			I	P		I			
4. Poliuria								I		
5. Nicturia		P			P		P	P		
6. Ritenz. Urinaria							S			
7. Getto lento							I			
8. Segni IVU						I				
9. Edema	P	I		P	P					
10. Sintomi Uremici				I	I					
11. Colica Renale										I
12. Ipertensione	I			P	P				N,S	
13. Dol. vesc.o fianco						I	I			
14. Prostata grossa							I			
15. Rene grosso							I	I		

LEGENDA: P = può essere presente; I = importante; N = necessario; S = sufficiente - Da Coe, modificata

TAB. 3 - DATI DI LABORATORIO DI BASE

DATI	SNA	SN	AU	IRA	IRC	IVU	UO	DT	HT	NL
1. Es. Urine										
Proteinuria	P	N	I	P	P			I	P	
Ematuria	N	P	I	P	P	P		P		I
Cilindri Emat.	I		I	P						
Cilindri Leucoc.			I			I				
Piuria			P			P				
Cilindri Larghi					I		I			
Altri Cilindri	P	P	P	P	P	I				
Batteriuria						I				
Glicosuria								I		
2. Emocromo										
Anemia	P				I					
3. Es. Ematochimici										
↑ Bun e Creat.	N			N	N					
↑ o ↓ Na								I		
↓ K								I		
↑ K				P	P			I		
↑ Cl o ↓ Co2				P	P			I		
↑ o ↓ P				P	P			I		
↓ Ca		P		P	P			P		
↑ Urato				P	P			P	P	
↓ Urato									P	

LEGENDA: P = può essere presente; I = importante; N = necessario; S = sufficiente - Da Coe, modificata

ACCERTAMENTO DIAGNOSTICO E ANALISI DELLE SINDROMI

I dati clinici e di lab. indicati in tab. 2 e 3, applicati correttamente alle definizioni operative (tab. 1) permettono un primo approccio alla diagnosi delle sindrome: i simboli P, I, N e S indicano che quel dato è, rispettivamente Presente (di solito), Importante, Necessario, Sufficiente per la diagnosi della sindrome. Per es. l'Ematuria è un dato necessario, ma, da solo, non è sufficiente per la diagnosi di SNA. Mentre il dato di Ritenzione urinaria è sufficiente, da solo, ad affermare l'Ostruzione U.. La tab. 4 mostra i principali esami necessari per confermare la diagnosi. La conferma diagnostica talora è molto semplice, per es., per SN basta il dosaggio della proteinuria delle 24 ore, per IVU da germi comuni basta la coltura. In altri casi invece, l'accertamento della diagnosi richiede un impegno notevole: questo è il caso, per esempio. delle Anomalie Urinarie o dell'IRA o dei Difetti Tubulari funzionali.

TAB. 4 - DATI NECESSARI PER CONFERMARE LE SINDROMI

DATI	SNA	SN	AU	IRA	IRC	IVU	UO	DT	HT	NL
1. Proteinuria 24 h		*								
2. Elettrof. Prot. urin.		*								
3. Urinocultura										
4. Misure Seriate PA	*					*			*	
5. Misure Seriate VFG	*			*	*					
6. Mis. Seriate Creat.				*						
7. Mis. Seriate Vol. Ur.	*			*			I			
8. Urografia							*	*		*
9. Pielografia Retrog.							*	*		*
10. Stratigrafia					*			*		*
11. Eco/TAC					*			*		I
12. Arteriografia					*			*		
13. Studi Cinet. Isotop.							*			
14. Radiografia Ossea							*			

LEGENDA: * Dato richiesto per confermare diagnosi Da Coe, modificata

L'analisi delle S. costituisce la fase successiva di questo processo. Essa consiste essenzialmente nella ricerca delle cause note e di eventuali fattori capaci di influenzare la prognosi e il trattamento.

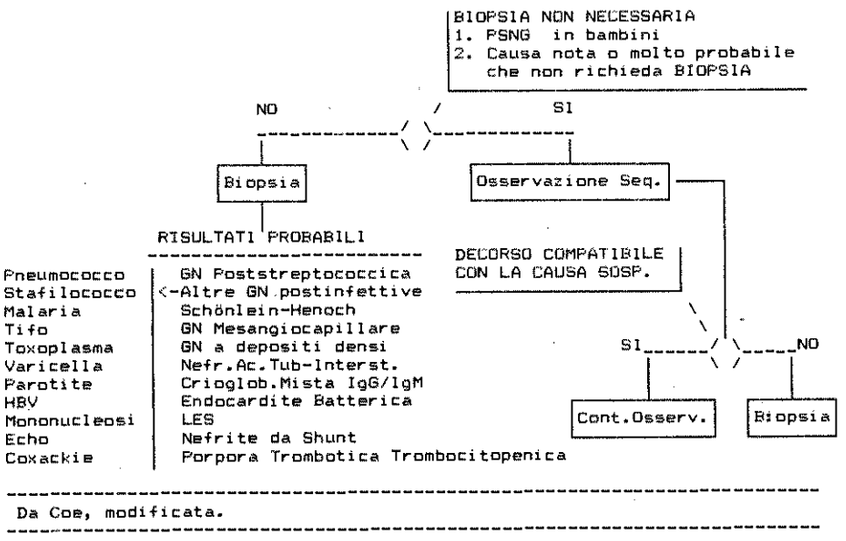
L'analisi è talora estremamente complessa e vengono qui mostrate solo alcune linee principali. Fondamentalmente è un processo di tipo iterativo e ramificato che ben si presta alla rappresentazione in diagrammi di flusso (flow charts).

SINDROME NEFRITICA ACUTA (SNA): Tab. 5

Molti pz. hanno una forma di Glomerulonefrite (GN) proliferativa o una Nefrite interstiziale e la prognosi e il trattamento possono essere molto influenzati dalla conoscenza del quadro istologico e immunoistologico sottostante: sicchè, di solito, la Biopsia Renale (BR) viene eseguita a meno che non sia fortemente probabile una causa che non la richieda.

Per es., se si sospetta una GN post-streptococcica (GNPS) la BR è inutile, ma se l'anuria persiste più di qualche giorno o se il Complemento resta a lungo depresso (» 8 settimane), bisogna eseguire la BR perchè potrebbe trattarsi di altri tipi più gravi e talora trattabili di GN (4).

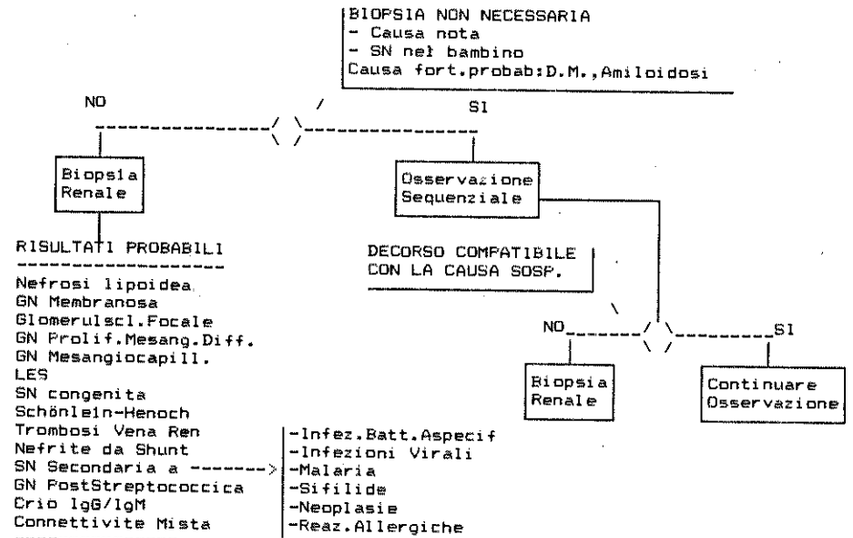
TAB. 5 - SINDROME NEFRITICA ACUTA



SINDROME NEFROSICA (SN): Tab. 6

L'analisi è centrata sulla decisione di eseguire o meno la BR. La SN nell'infanzia di solito è dovuta a GN con lesioni minime (nefrosi lipoidea), sensibile agli steroidi, sicchè il tentativo terapeutico è un buon sostituto della BR e quest'ultima viene riservata ai casi steroido-resistenti. Come per la SNA, se la causa è nota o molto probabile la BR non andrebbe eseguita se non si prevede una chiara utilità terapeutica. Per es., di solito. la BR è inutile in pz con Diabete o con Amiloidosi.

TAB. 6 - SINDROME NEFROSICA



ANOMALIE URINARIE ISOLATE (AU): Tab. 7

Ematuria, proteinuria e piuria possono essere segni di AU. Una proteinuria significativa, cilindri eritrocitari o granulocitari o contenenti cellule renali, denotano un'origine renale. La BR può essere eseguita a descrizione. L'AU può essere causata da un gran numero di malattie renali, alcune delle quali possono essere anche associate a SNA, SN o IRA.

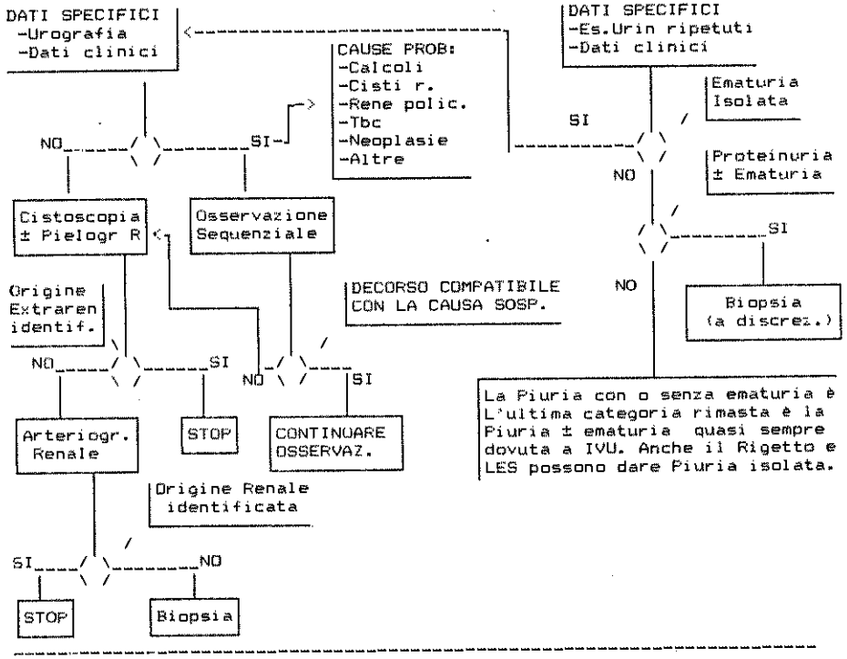
In questa S., di solito, la BR è utile più per la diagnosi e la prognosi che per la terapia.

La piuria isolata, a parte la Pielonefrite, è raramente segno di malattia renale primitiva. Essa orienta verso IVU, e la presenza di cilindri leucocitari indica danno nefronico.

L'ematuria isolata, senza cilindri o proteinuria, richiede un approccio particolare perchè i GR possono venire dal Rene o dalle Vie Urinarie. L'urografia è indispensabile, dopo di chè possono essere necessari, a seconda dei casi cistoscopia, pielografia retrograda, Eco, TAC, Arteriografia renale. Se tutto è negativo, si può valutare l'opportunità di eseguire BR. Per la verità, le GN che più spesso danno ematuria isolata sono di tipo mesangiale, hanno prognosi relativamente benigna e non sono trattabili, per cui la BR è a discrezione. Anche le Nefriti Interstiziali e, meno comunemente, le GN proliferative focali o endocapillari possono dare ematuria isolata. È importante pensare alla Nefrite Ac. Interstiziale da farmaci come causa dell'ematuria perchè la prima cosa da fare è di sospendere il farmaco...

La proteinuria con cilindruria, con o senza ematuria, origina solo da glomeruli e tubuli danneggiati. Una delle cause più frequenti di AU è la Nefrite Cronica, un termine che abbraccia gran parte delle malattie renali giunte ad uno stadio tanto avanzato di danno da non rendere più riconoscibile la lesione di base.

TAB. 7 - ANOMALIE URINARIE ISOLATE



Da Coe, modificata.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA): Tab. 8

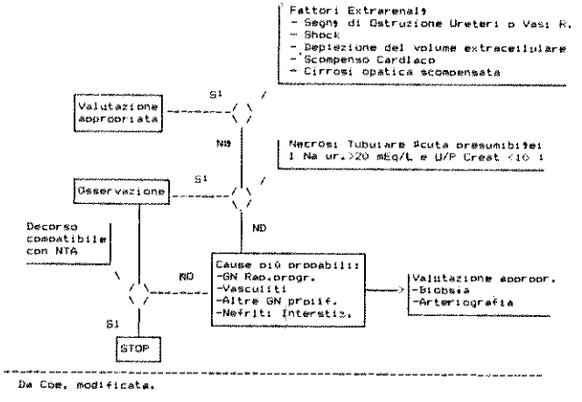
È sempre valida la classica suddivisione in forme prerenali, renali e postrenali. La prima cosa da fare è di escludere le forme extrarenali.

Segni tipici di IRA prerenali sono un basso Na urinario (‹10 mEq/l) ed un elevato rapporto tra Creatinina urinaria e Cr. plasm. (Cr U/P› 10).

La Necrosi Tubulare Acuta (NTA) è la forma più comune di IRA renale (›75% di tutti i casi) e di solito si ha in casi preceduti da Sepsi, Shock di vario tipo, Ferite e traumi ecc. Spesso il pz. è oligurico, Na urin ›20 mEq/l e Cr U/P ‹10). È importante tener presente che ci sono forme di IRA Non-Oliguriche, per lo più su base nefrotossica, per es. Amminoglicosidici: in questi casi, l'unico segno è la riduzione del VFG e possono non essere scoperte se non si eseguono controlli ematici (BUN e/o Creatininemia), periodicamente. Quando il quadro clinico è compatibile con NTA e si può escludere SNA o SN, si presume NTA, lasciando la diagnosi all'osservazione del decorso clinico. Le cause rimanenti di IRA sono soprattutto le GN Rapidamente Progressive (GNRP) e le Nefriti Ac. Interst. Entrambe queste s. si presentano, in genere, come SNA complicate da IRA.

Tutte le GN proliferative ac. tendono a provocare un'IRA transitoria che può essere considerata come una esagerazione dello stato nefritico acuto. In questi casi, la BR viene di solito eseguita.

TAB. 8 - INSUFFICIENZA RENALE ACUTA



Da Coe, modificata.

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (IRC)

Tutti i fattori extrarenali che possono indurre IRA possono anche far evolvere rapidamente verso l'Uremia un'IRC asintomatica, pertanto le prime fasi di analisi di IRA e IRC sono identiche. Però, in corso di IRC, NTA è rara e, pertanto, in IRC non si applica la seconda decisione presente nella Flow Chart dell'IRA. Inoltre U/P Cr bassi e Na urinari elevati sono comuni in IRC e non hanno alcun significato diagnostico.

Una volta stabilito che c'è IRC e che mancano fattori exrarenali potenziamente rimovibili, i problemi principali riguardano gli aspetti della terapia conservativa e il momento di decidere l'avviamento alla dialisi o al trapianto, con gli annessi dettagli.

INFEZIONE DELLE VIE URINARIA (IVU): Tab. 9

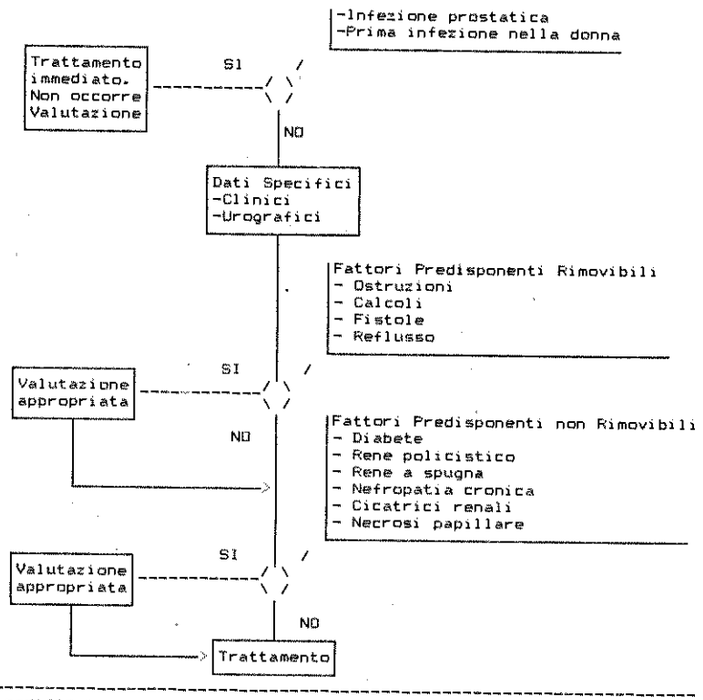
Diversi pz. con IVU (donne con 1° episodio di cistite o uomini con infezione prostatica) non richiedono alcuna analisi. In tutti gli altri casi, è indispensabile procedere all'Urografia e ad una valutazione clinica completa per scoprire cause curabili o predisponenti: infatti IVU può causare gravi danni al rene se il flusso urinario è bloccato o se si sovrappone su una preesistente nefropatia. Il Reflusso vescico-ureterale, va sempre sospettato, specie in bambini molto piccoli, e non bisogna esitare ad eseguire l'urografia. Se si documentano alterazioni visibili all'urografia il caso va affidato all'Urologo.

Uno dei problemi maggiori di IVU è l'accertamento della sede. A questo proposito, va ribadito che i sintomi e segni di sede «alta» o «bassa» sono utili, ma non sufficienti per accertare la sede. Un dato importante è il rilievo di cilindri leucocitari, che accerta la sede alta di IVU. Molto importante è anche la caratterizzazione del germe e della sua sensibilità ai vari antibiotici.

OSTRUZIONE DELLE VIE URINARIE (UO).

Sebbene i nefrologi spesso scoprono ed accertano l'ostruzione, l'analisi della S. è di pertinenza Urologica. Il nefrologo viene nuovamente coinvolto dopo la rimozione dell'ostruzione, per il trattamento di una possibile poliuria post-ostruttiva.

TAB. 9 - INFEZIONE DELLE VIE URINARIE



Da Coe, modificata.

DIFETTI TUBULARI (DT)

Le forme anatomiche (cistiche) non richiedono una analisi nefrologica particolare: esse sono scoperte e caratterizzate con esami radiologici ed ogni singola entità implica prognosi e trattamento specifici.

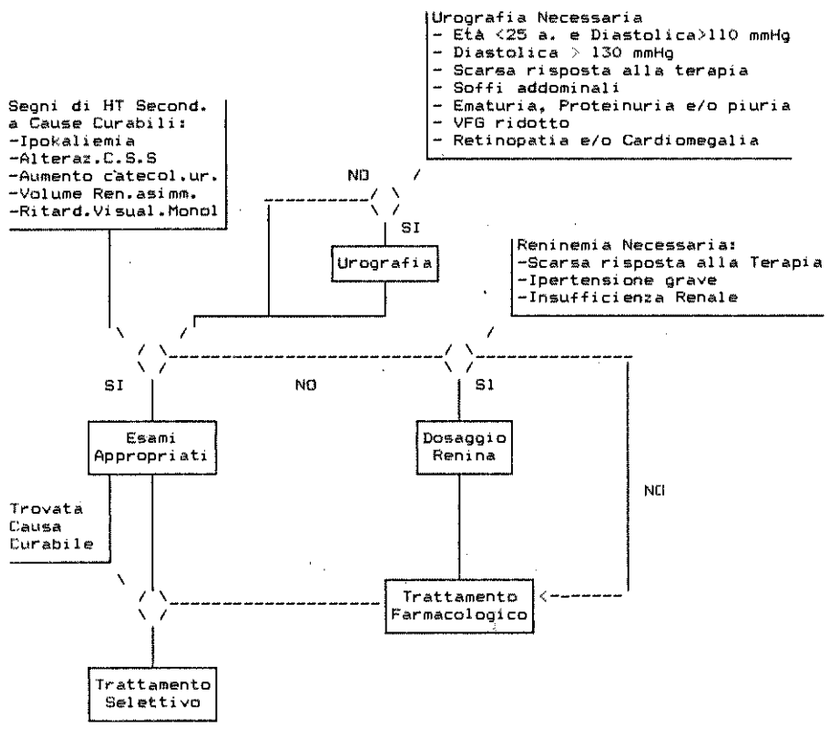
I DT funzionali sono analizzati durante il corso della loro conferma diagnostica e della valutazione della loro gravità e del loro relativo impatto sull'omeostasi sistemica.

IPERTENSIONE ARTERIOSA (HT): Tab 10

Le cause curabili dell'HT sono numerose anche se poco frequenti, e l'analisi consiste principalmente nella loro ricerca. Tuttavia l'HT è

così frequente da rendere impensabile l'indagine dettagliata in ogni pz e bisogna necessariamente procedere per stadi successivi.

TAB. 10 - IPERTENSIONE ARTERIOSA



La Stenosi dell'Art. Renale (SAR), l'Eccesso di Mineralcorticoidi (EMC) e il Feocromocitoma sono le 3 forme cliniche principali da ricercare. Esistono molte altre forme meno comuni, ma è importante che la somma di tutte le cause curabili di HT è inferiore al 5%. Alcuni segni tipici delle 3 principali malattie curabili possono essere facilmente evidenziati e dovrebbero essere ricercati in ogni pz. L'EMC determina perdita di K e l'ipok aliemia è quasi costante, ma prima di pensare ad EMC bisogna escludere le altre cause comuni di ipok (uso

di diuretici, abuso di lassativi ecc.). In alcune forme di EMC ci sono alterazioni dei caratteri sessuali secondari che, pertanto, vanno ricercate in ogni pz. con HT. L'elevata escrezione di catecolamine e loro metaboliti è un segno affidabile di Feocromocitoma. Alcuni dati particolari in un pz. con HT suggeriscono la SAR e richiedono Urografia minutata come prima procedura di screening. Essi sono: 1) Età < 25 aa. con PA diast. > 110 mmHg. 2) PA diast. > 130 mmHg. 3) Scarsa risposta alla terapia precedente. 4) Soffi addominali. 5) F.G. ridotto. 6) Ematuria e/o proteinuria e/o piuria. 7) Retinopatia grave. 8) Cardiomegalia. L'urografia in un pz. con SAR mostra di solito almeno uno dei seguenti aspetti principali:

1) Reni di dimensioni significativamente diverse (> 1.5-2 cm).
2) Ritardo monolaterale di visualizzazione o di scomparsa del m. di c.

Se è presente uno di questi segni si procede ad esami più specifici come arteriografia renale selettiva e dosaggio della reninemia nelle vene renali. Analogamente la presenza di segni di ECM o Feocromocitoma orienta verso esami più specifici.

NEFROLITIASI (NL)

Si possono distinguere 4 tipi fondamentali di calcoli: Calcio, Ac. Urico, Cistina e Fosfo-Ammonio-Magnesio (Tab. 11).

TAB. 11 - CLASSIFICAZIONE DEI CALCOLI RENALI.

CALCOLI DI CALCIO
- Ipercalciuria idiopalica
- Iperuricuria
- Iperparaliroidismo primario
- Acidosi Tubulare Renale
- Sali iperossalurici
- Altre cause (rare)
CALCOLI DI ACIDO URICO
- Gotta
- Idiopatici
- Malattie intestinali
- Marcata iperproduzione di Ac. Ur.
CALCOLI DI CISTINA
- Cistinuria
CALCOLI FOSFO-AMMONIO-MAGNESIACI
- Infezione

I calcoli di Calcio tendono a formarsi in urine sovrasature in Calcio o in Ossalato. L'iperuricuria favorisce la formazione di calcoli di calcio, oltre che di ac urico, probabilmente con il meccanismo della nucleazione eterogenea o per riduzione della concentrazione degli inibitori liberi. l'iperescrezione è anche la causa principale della formazione dei calcoli di Cistina. I calcoli di ac. Ur. si formano più per una abnorme acidità urinaria che per un eccesso di secrezione.

Le cause più importanti di NL possono essere individuate più o meno facilmente combinando una valutazione clinica con un appropriato protocollo diagnostico consistente nei seguenti esami sulle urine delle 24 ore e nei corrispondenti esami ematici: Calcemia e Calciuria 24 ore, Uricemia e Uricuria 24 ore, Creatininemia e Creatininuria 24 ore, Na, K, Cl, Emogasanalisi capillare, Esame urine ed Urinocultura. In alcuni casi particolari, possono essere necessari esami più complessi come il dosaggio dell'ossaluria, della cistinuria, del Paratormone, ecc...

BIBLIOGRAFIA

1. Coe F.L.: *Clinical and Laboratory Assessment of the patient with Renal Disease.* In «The Kidney», second Edition, edited by Brenner and Recton. Saunders Co, Philadelphia, 1981.
2. Jagger P.J., Braunwald E.: *Hypertensive Vasculare Disease.* p. 1307, in «Harrison's Principles of Internal Medicine. 8ªed, edited by Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. McGrow-Hill, Tokyo, 1977.
3. Kaplan N.M.: *Hypertension, in «Textbook of Neprology».* Edited by Massry S.G. and Glassock R.J., Williams & Wilkins, Baltimore, 1983
4. D'Amico G., Colasanti G., Bestetti-Bosisio M.: *Manifestazioni cliniche delle Glomerulonefriti Primitive, in «Le Glomerulonefriti Primitive».* La Medicina Internazionale, 24, 1977.

A. CASCONE, D. LATORRACA
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Presidio Ospedaliero di Matera
Centro microcitemie

LA SINDROME DI KLINEFELTER: STUDIO CLINICO-CITOGENETICO DI TRE CASI DI NOSTRA OSSERVAZIONE

RIASSUNTO

Gli A.A. hanno tratto spunto dall'osservazione in uno dei pazienti studiati dell'associazione della aneuploidia 47 XXY ed alterazioni morfologiche dei genitali esterni, per proporre l'attuazione di screening mirato sui maschi del 1° anno della scuola dell'obbligo da parte degli operatori dei consultori familiari della nostra USL.

INTRODUZIONE

Nel 1942 Klinefelter et alii descrissero una sindrome caratterizzata da ginecomastia, atrofia testicolare con azoospermia, ma senza atrofia delle cellule di Leydig e con accentuata increzione di FSH.

Nel 1959 Jacobs e Strong dimostrarono che il cariotipo di questi soggetti era caratterizzato da 47 XXY.

ASPETTI CLINICO-CITOGENETICI DELLA SINDROME DI KLINEFELTER

La sindrome di Klinefelter ha frequenza di 1.18 ogni 1.000 nati maschi (età media dei genitori: madre - 31,3 anni; padre - 35,5 anni).

Essa viene eccezionalmente diagnosticata alla nascita (screening sistematico); raramente nel fanciullo per malformazioni associate, non specifiche dei genitali (ectopia testicolare, ipospadia, ipoplasia del pene e dello scroto); più spesso alla pubertà.

La tabella 1 riassume gli aspetti clinico-citogenetici più salienti della sindrome, correlati a quelli riscontrati nei tre casi giunti alla nostra osservazione.

TAB. 1 - ASPETTI CLINICO-CITOGENETICI DELLA SINDROME DI KLINEFELTER CORRELATI A QUELLI RISCONTRATI NEI TRE CASI DA NOI OSSERVATI.

Aspetti clinico-citogenetici della S. di Klinefelter	Letteratura Mondiale	P.F.P.	N.N.	F.D.	Soggetti da noi esaminati
Frequenza della sindrome:	Età media dei genitori	Scanzano J. (Mt)	Andria (Ba)	Santeramo in C. (Ba)	Provenienza genitori
1.18% nati maschi	Madre 31,3	26	20	27	ETÀ
	Padre 35,5	Celibe	Celibe	Coniugato	Stat. Civ.
Ginecomastia vera	25 - 35%	+	—	—	
Atrofia testicolare (testicoli piccoli, durosclerotici, non dolenti alla pressione)	100%	+	+	+	P.F.P. presentava ritenzione testicolare monolaterale
Pene - Scroto normali	95%	+	+	+	
Taglia longilinea	80%	+	+	+	
Scarso svilup. sistema pilif.	50%	—	+	—	
Scleroialinosi tubulo interstiziale testicolare con presenza delle cellule di Leydig	100%	?	?	?	Non eseguito esame istologico del testicolo
Incremento FSH (pubertà)	100%	+	+	+	
Riduzione escrezione 17-Ketosteriodi urinari (alla pubertà)	60%	+	+		
Riduz. libido e attiv. sess.	100%	+	+	+	
Normal. svilup. intellettivo	90%	+	+	+	
Cariotipo 47XXY	80%	+	+	+	
Cariotipo in mosaico 47XXY/46XY 47XXY/46XY/45X					Eccezionalmente present. spermatogenesi più o meno completa
47XXY/46XY/46XX					——— ———
48XXXY					Presentano spiccato ritardo mentale

I soggetti da noi studiati provengono da Scanzano Jonico (MT), P.F.P., 26 anni, celibe; da Andria (BA), N.N., 18 anni, celibe e da Santeramo in Colle (BA), F.S., 24 anni coniugato.

CONCLUSIONE

Il rilievo nel nostro studio di un soggetto con ritenzione resticolare monolaterale e cariotipo 47 XXY, confortato dal dato della letteratura mondiale, ci ha convinti della necessità di condurre screening mirato per alterazioni dei genitali esterni sui maschi della nostra USL nel 1° anno della scuola dell'obbligo da parte degli operatori dei consultori familiari.

I soggetti individuati vanno seguiti dallo specialista pediatra, urologo, endocrinologo, citogenetista a seconda delle caratteristiche e dell'evoluzione del singolo caso.

BIBLIOGRAFIA

1. De Grouchy, Turleau: *ATLAS des maladies chromosomiques* E.S.F. 1982
2. Mc Kusick, Claiborne: *Genetica medica Zanichelli.* Bologna 1980
3. Nuzzo Fiorella: *Il cariotipo umano normale e patologico* Piccin Padova 1976.

R. IANNUZZI, D. D'ALESSANDRO, R. BRUNO
M. DE CRISTOFARO, G. AIELLO,
A. VITELLI
Unità Sanitaria Locale n. 7 - Presidio Ospedaliero di Tinchi
Divisione di Medicina Generale: Primario Dr. A. VITELLI

SU DI UN CASO DI SINDROME DI WILLIAMS

La sindrome di Williams è una situazione clinica caratterizzata da: deficit di accrescimento 'ritardo mentale' una facies caratteristica con ipertelorismo, epicanto, strabismo, occhi blu, fessure palpebrali corte, iride stellata, svasatura della parte mediale del sopraciglio, dorso del naso schiacciato e narici anteverse, labbra grosse e bocca semiaperta, ipoplasia zigomatica, stenosi aortica sopravalvolare (37%), personalità a tipo «coctail party» (70%), clinodattilia. (10%).

La presenza di «ipercalcemia» infantile descritta da Williams come caratteristica fondamentale della sindrome è stata posta in discussione in un lavoro apparso sul «the journal of pediatrics» nel maggio 1975, dove due AA nordamericani dell'Università di Washington (Jones e Smith) sulla base di una valutazione approfondita di 19 pazienti, 17 dei quali in età infantile e giovanile, in nessun caso rilevarono la presenza di una ipercalcemia..

Essi però ritengono, in accordo con altri lavori apparsi in letteratura, che i pazienti con sindrome di Williams anche se normocalcemici,

abbiano una minore capacità di metabolizzare un carico di calcio intravenoso.

Perciò è lecito supporre un'alterazione dell'omeostasi del calcio anche se ciò non si estrinseca in movimenti dei livelli calcemici.

Questo dato ci ha indotti ad eseguire le prove di funzionalità renale ed una diretta renale, una tomografia delle ombre renali ed uno studio nefrografico in corso di urografia, che ha escluso nel nostro caso, la presenza di una nefrocalcinosi.

È nostra intenzione portare un contributo all'inquadramento nosologico della sindrome «a faccia di elfo» di Williams, con la presentazione di un caso clinico.

CASO CLINICO

L.N. sesso maschile, nato nel marzo del 1948.

È stato ricoverato nel novembre del 1985 presso la nostra divisione perchè presentava astenia marcata e dispnea da sforzo.

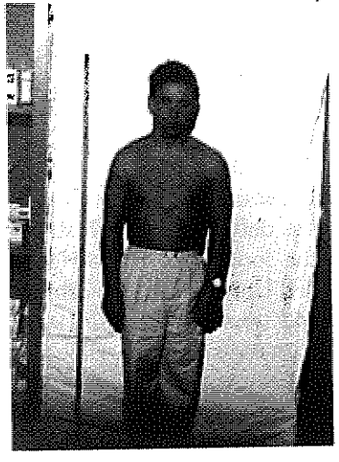
Anamnesi familiare: padre in apparente buona salute, madre affetta da diabete mellito, un fratello in apparente buona salute.

Anamnesi fisiologica: nato a termine da parto eutocico, con peso alla nascita di 2,5 Kg.

Ha frequentato con scarso profitto la prima classe delle elementari.

Non fuma, non beve alcoolici, celibe. Altezza 147 cm. peso 43 kg.

Anamnesi patologica remota: a tre anni di età tifo addominale, dall'età di 27 anni è affetto da diabete mellito tipo MODY (Fig. 1).



L'esame obiettivo evidenzia una «facies» caratterizzata da: epicanto, ipertelorismo, iride stellata, occhi blu, dorso del naso schiacciato e narici anteverse, labbra grosse, ipoplasia zigomatica (Fig. 2, Fig. 3).

La valutazione psicometrica evidenzia un ritardo intelletivo di medio grado, un lunguaggio normarticolato ma logorroico, un carattere gioviale.

E.E.G. nella norma.

All'ascoltazione cardiaca si apprezza un soffio sistolico di intensità 3/6, sul focolaio dell'aorta, irradiato ai vasi del collo.

Vengono eseguiti esami preliminari per accertare l'eziologia del soffio sistolico.

E.C.G.: mostra i segni di ingrandimento atriale sinistro, sovraccarico ventricolare sinistro, blocco incompleto di branca sinistra.

All'Rx del torace standard non si apprezza il profilo dell'arco aortico.

All'Rx telecuore con esofago baritato non si reperta alcuna immagine riferibile al letto aortico dell'esofago.

L'esame poligrafico conferma il reperto auscultatorio.

L'Ecocardiogramma bidimensionale mostra una ipertrofia simmetrica del ventricolo sinistro.

L'ecocardiogramma monodimensionale evidenzia un restringimento dell'aorta in zona immediatamente sopravalvolare.

Non è stato possibile eseguire cateterismo cardiaco in quanto il paziente ha rifiutato di sottoporsi a metodiche invasive.

L'esame clinico e strumentale sono a favore di una stenosi aortica sopravalvolare.

Tra gli esami di Laboratorio eseguiti risultano nella norma l'assetto lipidico, l'uricemia, la calcemia, T3, T4 e TSH, l'elettroforesi delle proteine, gli elettroliti.

È stato programmato lo studio del cariotipo, al fine di completare le indagini, pur non essendo descritto in nessun caso di sindrome di Williams anomalie del corredo cromosomico.

L'analisi dei dati ha evidenziato che tutte le caratteristiche ritenute fondamentali per diagnosi di sindrome di Williams sono presenti nel nostro paziente.

Vogliamo porre l'accento in particolare, sulla presenza di una stenosi aortica sopravalvolare che ricorre nel 37% dei casi e la presenza di diabete mellito che forse è un parametro da considerare parte della sindrome se si tiene presente che gli autori, che si sono interessati dello studio di questa patologia nel passato, fra gli altri esami, hanno sempre valutato la risposta dei soggetti ad un carico di glucosio, con una curva glicemica ed insulinemica, ipotizzando la presenza di un alterato metabolismo del glucosio.

BIBLIOGRAFIA

1. Forbes G. B. et Al.: «*Impaired calcium homeostasis in the infantile hypercalcemic syndrome*» Acta pediatrica Scand., 61, 305, 1972.
2. Jones K. T., Smith D. W.: «*The Williams 'elfin facies' syndrome. A new perspective*». J. Pediatrics, pag. 718, 1975.
3. Smith D. W.: «*Recognisable paterns of human malformation*» W.B. Saunders CO., Philadelphia, pag. 150, 1970.
4. Williams J. C. P., Barrat-Boyes B. G., Lowe G. B.: «*Supravalvular aortic stenosis*». Circulation, 24, 1311, 1961.
5. Trucchi G. et al.: «The Williams elfin face sindrom. Consideration on a case» *Minerva Pediatrica 1982 -Marzo 15; 34-35.*
6. *Malara D.: «Familiar aortic sopravalvular stenosis; radiographic and constrast study aspects».* Minerva Medica 1981 - Jul. 31; 72 (29): 1915 - 20.

P. LISANTI, F. ACCORSI, R. FIORILLI, M. CAIAZZA, I DOTE.
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale «S. Carlo» di Potenza
Dipartimento di Cardiologia

INSUFFICIENZA TRICUSPIDALE MASSIVA, ISOLATA, DA TRAUMA NON PENETRANTE DEL TORACE
(Descrizione di un caso e considerazioni diagnostiche)

RIASSUNTO

Viene presentato un caso di insufficienza tricuspidale massiva, isolata, da trauma non penetrante del torace in un giovane uomo di 28 anni.

Si ricostruisce l'iter diagnostico attraverso la disamina dei dati clinici e strumentali utilizzati (esame obiettivo; ECG ed Rx standard del torace; ecocardiogramma M-mode; cateterismo cardiaco con cineventricolografia destra e sinistra).

Si sottolinea la buona tolleranza complessiva del vizio e la necessità della correzione chirurgica ai primi segni di insufficienza cardiaca destra.

Parole chiave: Trauma non penetrante del torace; Insufficienza tricuspidale.

SUMMARY

One case of tricuspid insufficiency due to nonpenetrating thorax trauma in a 28 years old male patient is described.

Physical examination; electrocardiographic patterns of right atrial enlargement with complete right bundle branch block; enlarged cardiac silhoulette on chest x-ray (cardiothoracic ratio: 0,68) and M-mode echocardiogram indicating right ventricular volume overload were the diagnostic tools that led to cardiac catherization.

Right cineangiography showed a severe tricuspid regurgitation. Surgical therapy of the incompetent tricuspid valve is recommended in the presence of initial right ventricular failure.

Key words: Tricuspid insufficiency; thorax trauma.

INTRODUZIONE

Non è raro il riscontro di lesioni delle valvole cardiache in soggetti sopravvissuti ad importanti traumi non penetranti del torace.

Aorta e mitrale sono, in ordine di frequenza, le valvole maggiormente interessate dall'insulto traumatico (1,2); più di rado invece sono state riferite lesioni isolate a carico della tricuspide (3-8).

Viene qui descritto il caso di un giovane uomo con insufficienza tricuspidale massiva, isolata, da pregresso trauma chiuso del torace.

DESCRIZIONE DEL CASO

L. O. di 28 anni. Non elementi anamnestici riferibili a pregressa infezione reumatica o altre affezioni a carico dell'apparato cardiovascolare.

Undici anni prima, all'età di 17 anni, a seguito di grave incidente stradale, riportava fratture multiple a carico dell'omero e del femore destro nonchè importante trauma chiuso del torace.

Due anni più tardi esonero dal servizio di leva per il riscontro ECG-grafico di fibrillazione atriale.

Da circa 1 anno facile stancabilità, cardiopalmo e lieve dispnea per sforzi di modesta entità.

Da 6 mesi è in terapia domiciliare con digitale ed amiodarone.

OBIETTIVITÀ: Pulsazione venosa sistolica alla base del collo. Non fremiti nè bozze al precordio. Itto al 5° spazio, 1 cm all'esterno dell'emiclaveare; toni ritmici, indeboliti, soffio sistolico 2/6 sec. Levine al mesocardio che si accentua con l'inspirio profondo in ortostatismo. Modesta epatomegalia.

RX TORACE: Ingrandimento in proiezione antero-posteriore (AP) (Fig. 1 a) dell'ombra cardiaca con profilo sinistro di tipo convesso per importante dilatazione della via di efflusso del ventricolo destro (V. Dx), dato confermato in proiezione latero-laterale (LL) (Fig. 1 b) dalla completa obliterazione dello spazio libero retrosternale. Indice cardiotoracico: 0,68. Normale la trama bronco-vasale polmonare.

FIG. 1a - Rx STANDARD DEL TORACE IN PROIEZIONE AP (per spiegazioni vedi testo)

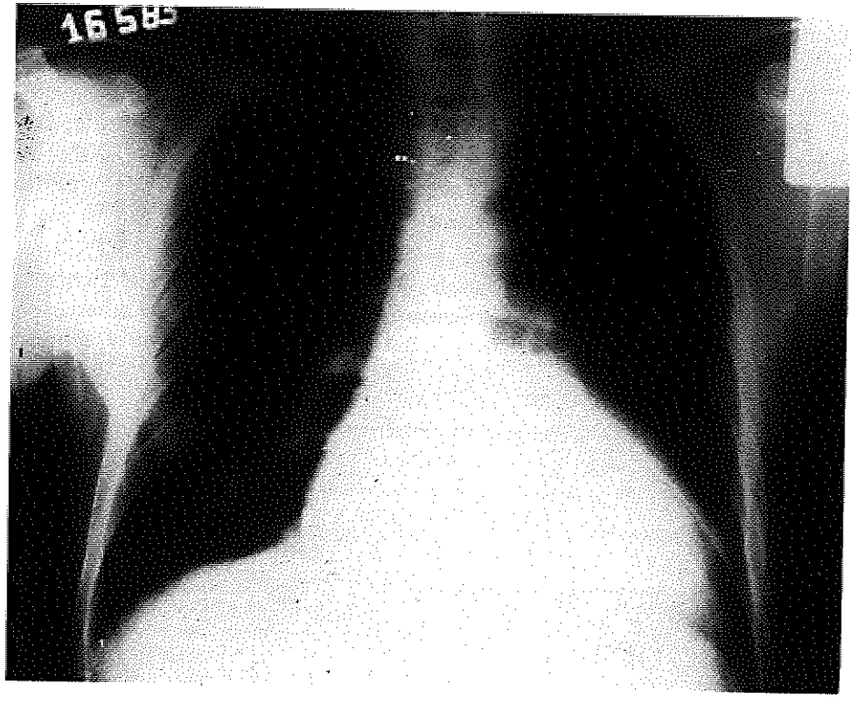
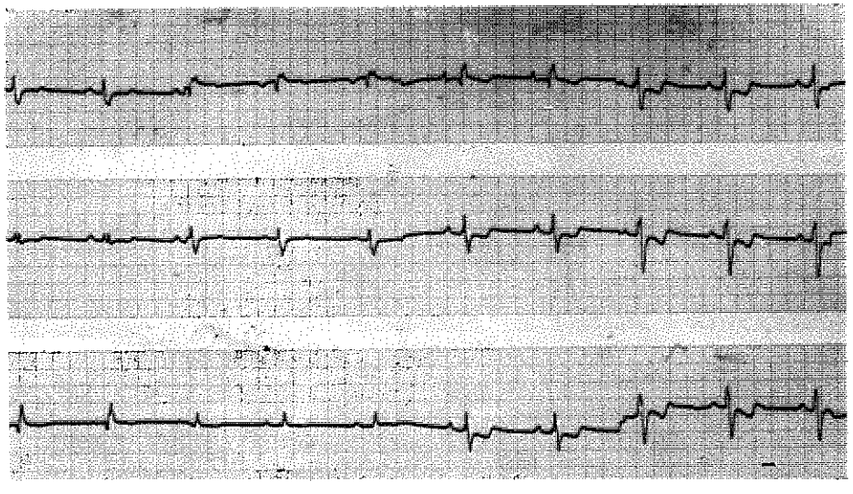


FIG. I_B - Rx DEL TORACE IN PROIEZIONE LL (per spiegazioni vedi testo)

ELETTROCARDIOGRAMMA (ECG) (Fig. 2): Ritmo sinusale; frequenza cardiaca 60/m; asse del QRS sul piano frontale: +100°; Ingrandimento atriale destro; blocco atrio-ventricolare di I° grado (P-R=O, 24 sec); blocco di branca destro completo.

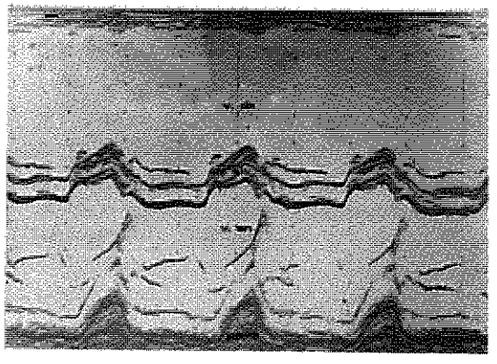
FIG. 2 - ECG STANDARD (12 derivazioni) all'ingresso. (Per spiegazioni vedi testo)



ECOCARDIOGRAMMA M-MODE (Fig. 3): Notevole dilatazione del V. Dx (58 mm); movimento paradosso del setto interventricolare.

Radice aortica, atrio sinistro e ventricolo sinistro (V.S.) risultarono di normali dimensioni.

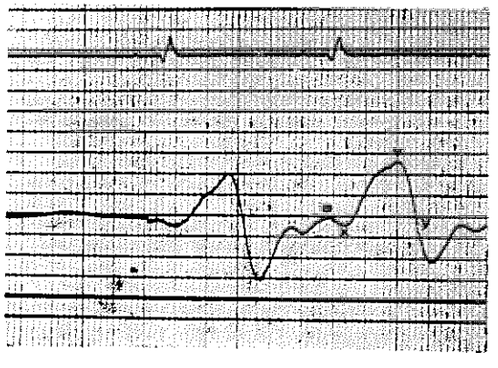
FIG. 3 - ECOCARDIOGRAMMA M-MODE (per spiegazioni vedi testo)



V.D. - VENTRICOLO DESTRO; SIV = SETTO INTERVENTRICOLARE; V.S. = VENTRICOLO SINISTRO; PPVS = PARETE POSTERIORE DEL VENTRICOLO SINISTRO.

CATETERISMO CARDIACO: L'indagine emodinamica rivelò le seguenti pressioni (mmHg): Atrio destro (Fig. 4): onda «a» = 7; «v» = 13; media = 8; V.Dx: 21/4-8; Arteria Polmonare: 21/10; Aorta: 120/70 (media = 95); V.S.: 120/0-10; Indice cardiaco: 2,1 lt/m/m². Assenza di shunts intracardiaci.

FIG. 4 - CURVA DI PRESSIONE ATRIALE DESTRA (per spiegazioni vedi testo)



CINEVENTRICOLOGRAFIA DESTRA IN PROIEZIONE OBLIQUA ANTERIORE DESTRA (OAD) 15°: V. Dx molto dilatato con contrattilità lievemente ridotta.

Si osserva rigurgito attraverso la tricuspide, normoposta, di severa entità con opacizzazione dell'atrio destro di intensità appena inferiore a quella del ventricolo.

CINEVENTRICOLOGRAFIA SINISTRA: Cavità di volume e dinamica normali. Valvola mitrale continente. Coronarie normali per calibro, origine e decorso.

COMMENTO

Negli ultimi decenni, per il continuo aumento della traumatologia stradale, le lesioni cardiache da traumi non penetranti del torace si sono presentate con frequenza crescente all'osservazione del clinico, del chirurgo e dell'anatomopatologo (1,2).

Nel novero delle lesioni cardiache prodotte da trauma chiuso del torace, la compromissione isolata dell'apparato valvolare tricuspidale è pur tuttavia evento poco ricorrente.

Fu di Todd (9) nel 1848 la prima descrizione di questo tipo di lesione valvolare nonchè del suo principale meccanismo patogenetico: se la forza d'urto opera nella fase sistolica in cui le valvole atrioventricolari sono chiuse e l'apparato sottovalvolare in tensione, può risultare la lacerazione dei lembi valvolari oppure la rottura delle corde tendinee o di un muscolo papillare con risultante grave insufficienza.

In accordo con i contributi offerti al riguardo, il caso da noi presentato testimonia come una lesione traumatica della valvola tricuspide sia abitualmente ben tollerata e le condizioni cliniche possano per lungo tempo restare non compromesse (4, 5, 7, 10, 11).

In virtù del lungo periodo di latenza infatti tra trauma e comparsa della sintomatologia clinica (astenia, modica dispnea da sforzo, facile stancabilità, cardiopalmo) il nostro paziente giunse al cateterismo cardiaco undici anni dopo l'evento traumatico, a conferma del trascurabile impegno emodinamico che tale valvulopatia comporta.

Parossismi di fibrillazione atriale avevano tuttavia fatto la loro comparsa piuttosto precocemente tanto da richiedere il controllo farmacologico con digitale ed amiodarone agli usuali dosaggi.

Le aritmie ipercinetiche atriali, al pari dei disturbi della conduzione, sono, d'altronde, di frequente riscontro nell'insufficienza tricuspidale post-traumatica (5, 8, 11): espressioni entrambi del cronico sovraccarico di volume del cuore destro.

Dal punto di vista diagnostico il solo esame obiettivo, ancorchè accurato, non sembra offrire elementi risolutivi: il soffio pansistolico da rigurgito può infatti del tutto mancare o presentarsi in maniera atipica sia per sede che per caratteristiche di ascoltazione (5).

La manovra di Rivero Carvallo, effettuata in ortostatismo (4,5), può rivelarsi in tal senso di notevole ausilio diagnostico così come il riscontro di una pulsazione venosa sistolica alla base del collo.

Al pari dell'esame clinico del cuore, l'Rx standard del torace e l'ecocardiogramma M-mode non avevano mostrato sufficiente specificità per una diagnosi di certezza. Essi tuttavia avevano documentato un impegno severo delle sezioni destre del cuore: dato aspecifico ma bastevole, purchè integrato dal rilievo anamnestico del pregresso trauma, ad indurre il sospetto di valvulopatia tricuspidale post-traumatica.

La diagnosi definitiva veniva però formulata e quantizzata dal cateterismo cardiaco e dallo studio angiografico.

L'indagine emodinamica rivelava infatti alte pressioni di riempimento nelle cavità destre con morfologia atriale da tipica «ventricolarizzazione» per accentuazione dell'onda «v» (13 mmHg) ed ampio collasso diastolico «y».

La cineventricolografia destra evidenziata infine un severo rigurgito tricuspidale con funzione globale del V. Dx modicamente compromessa.

Sulla scorta di tali rilievi veniva posta indicazione alla correzione chirurgica del vizio (mediante valvuloplastica o protesi a seconda del danno anatomico rinvenuto).

In conclusione: la storia clinica da noi presentata suggerisce come l'insufficienza tricuspidale post-traumatica, isolata, sia condizione complessivamente ben tollerata e spesso misconosciuta.

Il deterioramento emodinamico si realizza infatti molto lentamente ed in modo subdolo, verosimilmente in virtù della grande capacità di distensione dell'atrio destro e del basso after-load esistente in arteria polmonare (5). Pur tuttavia la gravità del quadro clinico e l'intervallo tra trauma e comparsa dei disturbi soggettivi sono strettamente correlati col tipo e con la severità del danno valvolare (12).

Ed infine, poichè l'insufficienza cardiaca congestizia rappresenta l'epilogo nella storia naturale di questo tipo di cardiopatia, la terapia chirurgica trova il suo momento ottimale ai primi segni emodinamici e contrastografici di cedimento della funzione di pompa del V. Dx (3,5).

BIBLIOGRAFIA

1. Liedtke A. J., De Muth W. E.: *Nonpenetrating cardiac injuries : a* collective review Am. Heart J. 86, 687, 1973.
2. Bruno L., Lunati M., Massa D., Cataldo G., Spagnolo S., Tredici S., Marano L.: *Lesioni cardiache da traumi non penetranti del torace.* G. Ital. Cardiol. II, 996, 1981.
3. Marvin R. F., Schrank J. P., Nolan S. P.: *Traumatic tricuspid insufficiency.* Am. J. Cardiol. 32, 723, 1973.
4. Kessler K. M., Foianini J. E., Davia J. E., Anderson W. T., Pfuetze K., Pinder T., Cheitlin M. D.: *Tricuspid insufficiency due to nonpenetrating trauma.* Am. J. Cardiol. 37, 442, 1976.
5. Congedo E., Stritoni P., Valfrè C., Fasoli G., Corbara F., Scognamiglio R., Dalla Volta S., Chioin R.: Insufficienza tricuspidale post-traumatica (Aspetti diagnostici e terapeutici: contributo di 3 casi). G. Ital. Cardiol. 10, 1234, 1980.
6. Mary D. A., Day J. B., Pakrashi B. C., Ionescu M. I.: *Isolated tricuspid incompetence after penetrating trauma.* Am. J. Cardiol. 31, 972, 1973.
7. Morgan J. R., Forker A. D.: *Isolated tricuspid insufficiency.* Circulation 43, 559, 1971.
8. Astorri E., Bianchi G., Di Donato M., Visioli O.: *L'insufficienza tricuspidale isolata di origine traumatica. Descrizione di un caso e revisione della letteratura.* G. Ital. Cardiol. 5, 233, 1975.
9. Todd R. B.: *A case of rupture of the chordae tendinae of the tricuspid valve of the heart with remarks.* Dublin Q. J. Med. Sci. 5, 1, 1848.
10. Sareli P., Goldman A. P. Pocock W. A., Colsen P., Casari A., Barlow J. B.: *Coronary artery-right ventricular fistula and organic tricuspid regurgitation due to blunt chest trauma.* Am. J. Cardiol. 54, 697, 1984.
11. Brandeburg R. O., McGoon D. C., Campeu L., Giuliani E. R.: *Traumatic rupture of the chordae tendineae of the tricuspid valve: successful repair twenty-four yaears later.* Am. J. Cardiol. 18, 911, 1966.
12. Bardy G. H., Talano J. V., Meyers S., Lesch M.: *Acquired cyanotic heart disease secondary to traumatic tricuspid regurgitation.* Am. J. Cardiol. 44, 1401, 1979.

A. MECONI, M.T. STIGLIANI, M. CARONNA, R. COVIELLO
M. S. CAIAZZA, P. LISANTI, R. FIORILLI
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale «S. Carlo» di Potenza
Dipartimento di Cardiologia

AUMENTO DELLE FORZE TERMINALI DELL'ONDA P IN V_1 IN SOGGETTI CON CUORE POLMONARE CRONICO: CORRELAZIONI ECOCARDIOGRAFICHE.

Si definisce aumento delle forze terminali dell'onda P la presenza in V_1 di un'onda P difasica in cui il prodotto algebrico del voltaggio (in millimetri) per la durata (in secondi) della sua componente terminale negativa sia «-0.03 mm/sec. (10). L'aumento delle forze terminali dell'onda P in V_1 in passato è stato considerato inequivocabile criterio di ingrandimento atriale sinistro (I.A.S.). In effetti tale quadro ECG grafico frequentemente si riscontra in affezioni che causano sovraccarico di pressione o di volume dell'atrio sinisro (69% dei casi di cardiopatia ischemica (12), 93% delle stenosi mitraliche (10), 100% degli episodi di edema polmonare acuto (5)) mostrando correlazioni con le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro (5,10,11) e/o con le dimensioni ecocardiografiche dell'atrio sinistro (2).

La recente letteratura mette tuttavia in guardia dalla asserzione univoca che ad un aumento delle forze terminali dell'onda P in V_1 immancabilmente corrispondono aspetti anatomici di I.A.S.

Forze terminali «-0.03 mm/sec. si rinvengono infatti nel 7.1% di soggetti adulti normali (4), ma soprattutto sono possibile riscontro in

pazienti affetti da cuore polmonare cronico (C.P.C.) ed esenti da segni o sintomi di patologia delle sezioni cardiache di sinistra (9).

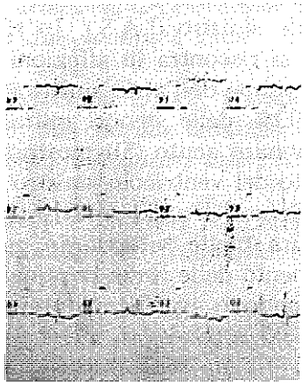
È particolarmente ardua la interpretazione in tali pazienti dell'anomala componente terminale negativa dell'onda P. Essa non può evidentemente corrispondere ad un I.A.S. giacchè si ritiene che i pazienti con C.P.C. presentino in genere normale funzionalità ventricolare sinistra (3), e che in meno del 30% dei casi la presenza di un I.A.S. può essere giustificata da uno shunt interatriale destro → sinistro attraverso il forame ovale per effetto della ipertensione atriale destra (8).

È stato postulato che l'aumento delle forze terminali dell'onda P in V_1 nei pazienti con C.P.C. possa determinarsi per estrema dilatazione di un atrio destro severamente impegnato dal punto di vista emodinamico (1) ma tale ipotesi non è mai stata confermata nè finora sono stati riportati gli aspetti ecocardiografici che corredano tale insolito quadro ECG grafico.

Abbiamo perciò studiato con tecnica ecocardiografica bidimensionale i diametri interni delle cavità atriali in un gruppo di 10 pazienti (7 maschi e 3 femmine, età media 55 ± 6 aa) che presentavano i seguenti requisiti:

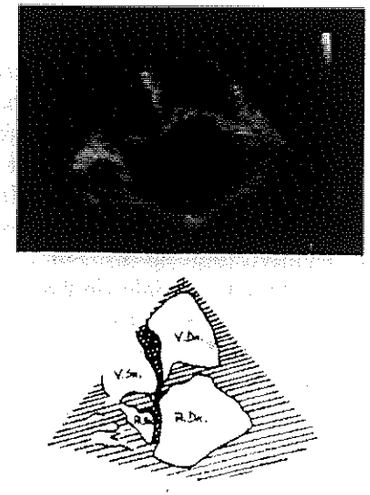
1) diagnosi di C.P.C.
2) anamnesi, esame obiettivo e rilievi strumentali negativi per manifesta patologia delle sezioni cardiache di sinistra (ipertensione, cardiopatia ischemica, valvulopatia mitralica o aortica, cardiomiopatie)
3) presenza di ritmo sinusale
4) quadro ECG grafico di aumento delle forze terminali dell'onda P in V_1 $\leq$-0.03 mm/sec. (Fig. 1)

FIG. 1 - E.C.G. 12 DERIVAZIONI CASO N. 3



Le dimensioni interne degli atri sono state calcolate nella proiezione apicale 4 camere (in accordo al metodo proposto da Weyman (13)) ed i valori medi±D.S. ottenuti sono stati messi a confronto (con il test di Student per dati non appaiati) con i valori medi ±D.S. rilevati in una popolazione di 14 soggetti normali (10 maschi e 4 femmine) di età comparabile (52±7 aa). I risultati sono riportati in tabella. Vi si desume che i pazienti con C.P.C. hanno valori significativamente più elevati di diametro interno della cavità atriale destra, mentre - pur in presenza di un quadro ECGrafico apparentemente suggestivo di I.A.S. - presentano volumetria atriale sinistra con valori addirittura inferiori rispetto ai soggetti normali. (Fig. 2).

FIG. 2 - ECOCARDIOGRAMMA BIDIMENSIONALE PROIEZIONE 4 CAMERE. STESSO CASO FIG. 1



Non abbiamo misurato le pressioni di riempimento dell'atrio sinistro, ma dalla letteratura è noto che queste hanno valori normali nei pazienti con C.P.C. (3, 6), nè il nostro campione di pazienti presentava motivazioni cliniche che ne giustificherebbero un abnorme comportamento.

Si può quindi concludere che l'aumento delle forze terminali dell'onda P in V_1 - nella serie da noi esaminata - non è dovuto a dilatazione atriale sinistra nè a ipertensione atriale sinistra senza ingrandimento, bensì è in qualche modo correlato alla dilatazione cui va incontro la

cavità atriale destra per effetto degli elevati regimi pressori cui sono sottoposte le sezioni cardiache di destra.

TABELLA RISULTATI

	ATRIO DESTRO			ATRIO SINISTRO		
	A.L.	A.C.	AREA	A.L.	A.L.	AREA
NORMALI	3.4±0,3	3.4±0.8	12±4.4	3.6±0.8	3.8±0.6	14.4±5.7
C.P.C.	5.5±1.2	5.3±0.7	29.7±10.1	2.6±0.6	2.3±0.6	6.2±2.6
	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05

C.P.C. = CUORE POLMONARE CRONICO; A.L. = ASSE LUNGO: A.C. = ASSE CORTO

Sono necessari ulteriori studi per precisare i meccanismi attraverso cui la dilatazione atriale destra può provocare aumento delle forze terminali dell'onda P in V_1. Due ipotesi possono essere formulate:

1) la dilatazione dell'atrio destro si accompagna ad una sua dislocazione posteriore sul piano orizzontale, per cui il fronte di attivazione procede in senso opposto a quello dell'elettrodo esplorante in V_1 ed è quindi «vista» come negativo (9);
2) - più verosimile - la dilatazione atriale destra produce lesioni circoscritte o diffuse del miocardio atriale destro e queste sono responsabili della desincronizzazione del processo di depolarizzazione degli atri: la anomala componente terminale negativa dell'onda P sarebbe quindi espressione di un ritardo della attivazione atriale sinistra per una turba della conduzione intra-atriale (7).

BIBLIOGRAFIA

1. Chandraratna P., Langevin E.: *On the significance of an abnormale P-terminal force in lead V_1.* Am. Heart J. 95,267, 1978
2. Chirife R. Feitosa G., Frankl W.: *Electrocardiographic detection of left atrial enlargement. Correlation of P wave whith left atrial dimension by echocardiography.* Br. Heart J. 37,1284, 1975
3. Davies H., Overy H.: *Left ventricular function in cor pulmonale.* Chest 58,8, 1970

4. Forfang K., Erikssen J.: *Significance of P wave terminal force in presumably healthy middle-aged men.* Am Heart J. 96,739, 1978
5. Heikkla J., Hugenholtz P., Tabakin P.: *Prediction of left heart filling pressure and its sequential change in acute myocardial infarction from the terminal force of the P wave.* Br. Heart J. 35,142, 1973
6. Kraynbuehl H., Turina J., Hess O.: *Left ventricular function in chronic pulmonary hypertension.* Am J Cardiol. 41,1150, 1978
7. Josephson M., Kastor J., Morganroth J.: *Electrocardiographic left atrial enlargement; Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates.* Am J. Cardiol. 39, 967, 1977
8. Lockhart A., Schrijen F.: *Catheterisme selectif des veines pulmonaires par le foramen ovale.* Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 12,718, 1967
9. Lynch P., Webb-Peploe M.: *The P terminal vector in lead V_1 of the electrocardiogram in cor pulmonale.* J. Electrocardiology 15,205, 1982.
10. Moriss J. Estes F. Whalen R., Thompson H., McIntosh H.: *P wave analysis in valvular heart disease.* Circulation 29, 242, 1964.
11. Rubler S., Shek N., Moallem A.: *Comparison of left atrial size and pulmonary capillary wedge pressure with the P wave of the electrocardiogram.* Am Heart J. 92,72, 1976
12. Shettigar U., Barry W., Hultgren H.: *P wave analysis in ischemic heart disease; An echocardiographic, hemodynamic and angiocardiographic assessment.* Br. Heart J. 39,894, 1977
13. Weyman A.: *Ecocardiografia bidimensionale.* Ed.: Centro Scientifico Torinese 1983 pag. 390

A. RIZZO, F. SISTO, M. ELIGIATO, F. ALFANO
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale «S. Carlo» - Potenza
Servizio di Terapia Intensiva Cardiologica, Elettrofisiologia e Cardiostimolazione.

IL D600 (GALLOPAMIL) NELL'ANGINA A RIPOSO

RIASSUNTO

Abbiamo prospetticamente valutato l'efficacia e la tollerabilità del D600 (Gallopamil) somministrato per os in 9 pazienti (età media 59.1 ± 7.6 anni) degenti in UTIC per angina prevalentemente a riposo e con tipiche modificazioni ecgrafiche durante angor.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con:

a) Infarto miocardico negli ultimi tre mesi,
b) Insufficienza cardiocircolatoria,
c) Blocco S-A e BAV superiore al primo grado,
d) Angina di recente insorgenza (inferiore a due settimane).

La modalità di esecuzione dello studio ha previsto:

a) 48 ore di controllo pre-trattamento in assenza di qualsiasi terapia, fatta eccezione per la TNG al bisogno (1° periodo),
b) Tre giorni di terapia con farmaco attivo (150 mgr/die in tre somministrazioni) (2° periodo),
c) 48 ore di trattamento con placebo (3° periodo).

Nelle ultime 24 ore di ogni periodo veniva eseguito controllo ecgrafico continuo sec. Holter.

Alla fine del 1° e 2° periodo sono stati inoltre valutati i principali parametri ematochimici.

Dopo il periodo di trattamento con farmaco attivo abbiamo osservato una riduzione del numero di attacchi ischemici totali da 25 a 4 ($p < 0.01$) e tra questi i sintomatici sono risultati essere inferiori sia a quelli registrati durante pre-trattamento ($p < 0.05$) che durante placebo ($p < 0.05$).

Anche il consumo complessivo di TNG ha mostrato un calo significativo da 26 perle (media individuale 2.9 ± 0.5) a 5 perle (0.6 ± 0.2) ($p < 0.01$).

È stato altresì valutato nei tre periodi dello studio l'andamento della PA e FC e la stima degli intervalli P-R; QRS e Q-Tc che non sono stati modificati dal farmaco in maniera significativa anche in un paziente con preesistente BAV di primo grado. Invariati, allo stesso modo, gli esami ematochimici.

Nonostante i limiti inerenti all'eseguità della casistica possiamo tuttavia concludere che il D600 (Gallopamil) si è rilevato nella nostra esperienza un farmaco di notevole efficacia nel trattamento dell'angina a riposo, sufficientemente maneggevole e dotato di ottima tollerabilità generale.

Parole chiave: D600 (Gallopamil) - Angina a riposo.

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni i calcio-antagonisti hanno avuto un notevole sviluppo di interesse scientifico, soprattutto da quando, nel 1980, Maseri dimostrava come lo spasmo di un'arteria coronarica poteva giocare un ruolo importante nella patogenesi delle manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica (1).

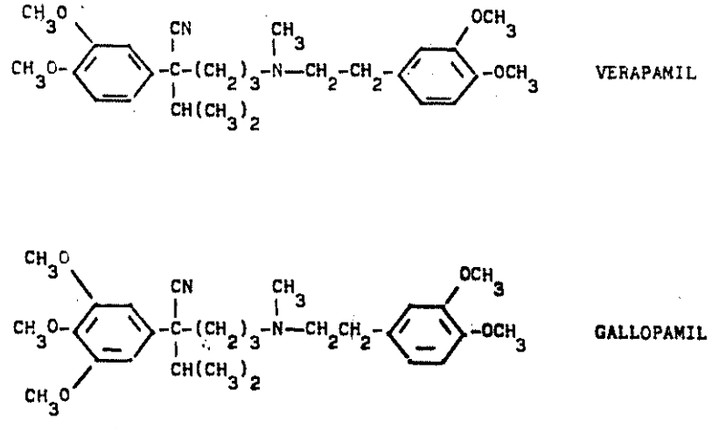
Era già nota la capacità dei calcio-antagonisti di normalizzare il tono arteriolare, modulando l'entrata del Ca++ all'interno delle fibre muscolari della parete vasale (2).

Verapamil e Nifedipina, capostipiti di questa classe, sono stati quindi prontamente impiegati in clinica per il trattamento di quelle forme di cardiopatia ischemica in cui lo spasmo vasale svolgeva un ruolo importante: angina a riposo, angina mista, angina di Prinzmetal (3-6).

Il D600 (Gallopamil) (fig. 1), farmaco in oggetto del nostro studio, si differenzia, dal punto di vista strutturale, dal Verapamil, da cui

deriva, per la presenza di un gruppo metossilico nella parte fenilacetonitrilica della molecola.

FIG. 1 - DIFFERENZA STRUTTURALE TRA VERAPAMIL E GALLOPAMIL.



Il D600 (Gallopamil) agisce selettivamente sui canali lenti del Ca++ presenti sia nella muscolatura del miocardio che in quella liscia vasale; riduce il consumo miocardico di ATP con risparmio dei fosfati ad alta energia. Sembra pertanto in grado di determinare una riduzione del consumo di ossigeno e di esercitare quindi un effetto protettivo nei confronti del miocardio ischemico (7).

A livello vasale, grazie alla sua azione sulla muscolatura liscia (8-9), determina una riduzione sia del precarico che del post-carico e, pertanto, una diminuzione del lavoro cardiaco (10).

Esercita inoltre una significativa azione vasodilatante sui vasi epicardici ed una potente azione di prevenzione dello spasmo coronarico.

Per questi motivi abbiamo voluto avviare la nostra esperienza clinica con il D600 (Gallopamil), impiegandolo in pazienti con angina a riposo.

Scopo del lavoro è stata dunque la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del D600 (Gallopamil) somministrato per via orale in compresse da 50 mg. nel trattamento di pazienti affetti da angina a riposo, verso placebo.

MATERIALE E METODO

Lo studio è stato condotto su 9 pazienti (età compresa tra i 44 ed i 69 a.) (età media 59.1 ±7.6 anni) ricoverati in UTIC per angina spontanea a riposo con tipiche modificazioni elettrocardiografiche durante la sintomatologia dolorosa.

Il quadro clinico comune a tutti i pazienti era caratterizzato, nel periodo immediatamente precedente il ricovero, da un peggioramento della sintomatologia anginosa e dalla presenza di attacchi sintomatici o asintomatici durante un periodo di controllo di 48 ore precedente l'inizio della terapia con farmaco attivo.

Venivano esclusi i pazienti con:

a) Infarto miocardico negli ultimi tre mesi,
b) Insufficienza cardiocircolatoria,
c) Blocco S-A o BAV superiore al primo grado,
d) Angina di recente insorgenza (inferiore a due settimane).

Previo informato consenso, i pazienti che rispondevano ai criteri di ammissione precedentemente elencati, venivano ricoverati in UTIC e dopo 48 ore di controllo pre-trattameno (1° periodo) in cui non veniva somministrata alcuna terapia coronaroattiva, fatta eccezione per la TNG sublinguale al bisogno, iniziavamo lo studio della durata prevista di 5 giorni.

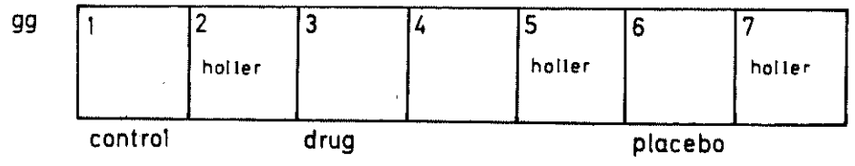
Nel 2° periodo veniva praticato il trattamento con farmaco attivo D600 (Gallopamil) alla dose di 150 mg/die in tre somministrazioni per la durata di tre giorni cui seguiva un 3° periodo di due giorni di trattamento placebo durante il quale al paziente venivano date compresse identiche per forma e gusto a quelle del D600 (Gallopamil), tre volte al dì, così da realizzare una situazione sperimentale di singolo cieco.

Nelle ultime 24 ore del periodo di controllo pre-trattamento, del periodo di trattamento attivo e del periodo placebo finale, il paziente era sottoposto a controllo elettrocardiografico sec. Holter per la durata di 24 ore (fig. 2).

La registrazione Holter, ottenuta mediante apparecchiatura automatica computerizzata (Hittman Compuscan II Kontron) idonea al monitoraggio del tratto ST-T con registratori ICR 7200 a due canali, permetteva la valutazione sia del numero di episodi ischemici asintomatici e sintomatici, sia del numero e della morfologia degli eventuali episodi artimici.

Sono stati considerati significativi gli episodi ischemici che hanno indotto una modificazione del tratto S-T> I mm o modificazioni dell'onda T analoghe a quelle osservate durante le crisi dolorose nel periodo di controllo pre-trattamento.

FIG. 2 - DISEGNO SPERIMENTALE DELLO STUDIO.



Sono stati inoltre valutati: il consumo giornaliero di TNG, i valori di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa omerale in clinostatismo. Alla fine del periodo basale ed alla fine del periodo di trattamento sono stati controllati i seguenti parametri ematochimici: azotemia, glicemia, bilirubemia totale, SGOT, SGPT, gammaGT, fosfatasi alcalina, Emocromo (Hb, GR, Ht, GB, neutrofili, eosinofili, basofili, linfociti, monociti), piastrine, proteine totali, albumine totali, globuline totali.

I valori riportati sono stati espressi come media ± deviazione standard. Per i confronti statistici è stata impiegata l'analisi della varianza a due vie, per la valutazione delle quantità continue ed il test dei «ranghi con segno» di Wilcoxon per la valutazione dell'incidenza di attacchi ischemici e del consumo di trinitrina.

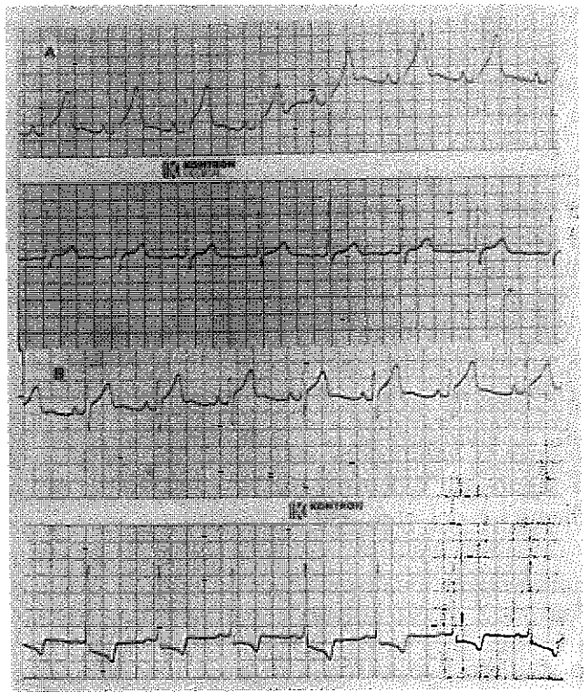
RISULTATI

Abbiamo studiato 9 pazienti, 8 di sesso maschile ed 1 femminile, di età compresa tra i 44 ed i 69 anni (età media 59 anni), tutti affetti da angina spontanea a riposo.

Due pazienti erano portatori collateralmente di una broncopneumopatia ostruttiva cronica, un paziente era affetto da diabete mellito, un paziente aveva uno stato ipertensivo arterioso con insufficienza renale cronica, un paziente era portatore di BAV di 1° grado.

Dall'ingresso in reparto al termine delle prime 24 ore di registrazione basale dell'ECG sec. Holter, nella globalità dei pazienti studiati, sono stati evidenziati 25 attacchi ischemici, di cui 17 sintomatici ed 8 asintomatici. Il reperto più frequente è stato il sottoslivellamento di S-T (fig. 3) (10 osservazioni sintomatiche e 8 asintomatiche), seguito dalla negativizzazione della T in 5 crisi sintomatiche e dal sopraslivellamento del tratto S-T in 2 episodi di angor. Non abbiamo registrato sopraslivellamenti del tratto S-T nè T negative in crisi asintomatiche.

FIG. 3 - ECG DINAMICO. A: ECG DI BASE; B: ECG DURANTE ANGOR.



Dopo tre giorni di trattamento orale con D600 (Gallopamil) alla dose di 150 mg/die in tre somministrazioni giornaliere, abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa ($p < 0.01$) del numero di attacchi totali che da 25 si sono ridotti a 4 (tabella 1).

TAB. 1 - SONO RIPORTATI IL NUMERO DEGLI ATTACCHI ISCHEMICI SINTOMATICI ED ASINTOMATICI CON LA RELATIVA MODIFICAZIONE ELETTROCARDIOGRAFICA PER OGNI SINGOLO PAZIENTE STUDIATO.

	Periodo Pretrattamento							Trattamento Attivo							Trattamento Placebo						
	Attacchi sintomatici			Attacchi asintom.				Attacchi sintomatici			Attacchi asintom.				Attacchi sintomatici			Attacchi asintom.			
N.	STI	STI	TI	STI	STI	TI	Tot.	STI	STI	TI	STI	STI	TI	Tot.	STI	STI	TI	STI	STI	TI	Tot.
1	-	-	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	1	1
2	-	4	-	-	5	-	9	-	1	-	-	3	-	4	-	3	-	-	2	-	5
3	-	3	-	-	2	-	5	-	-	-	-	-	-	0	-	2	-	-	-	-	2
4	-	-	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	0
5	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	0
6	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	2	2
7	-	1	-	-	1	-	2	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	0
8	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	0	-	2	-	-	-	-	2
9	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	0	-	1	-	-	-	-	1
TOT.	2	10	5	0	8	0		0	1	0	0	3	0		0	8	0	0	2	3	
	17			8			25	1			3			4	8			5			13

In particolare il trattamento con D600 (Gallopamil) ha ridotto in maniera statisticamente significativa ($p < 0.05$) il numero degli attacchi ischemici con angor che da 17 sono passati ad 1.

Altrettanto clinicamente importante è risultata la riduzione da 8 a 3 degli attacchi ischemici asintomatici.

Da segnalare il drammatico miglioramento di un paziente che durante il periodo pre-trattamento aveva presentato ben 9 episodi ischemici (4 sintomatici e 5 asintomatici) declinati successivamente a 4 (1 sintomatico e 3 asintomatici) durante trattamento con farmaco attivo.

I restanti 8 pazienti sono risultati completamente asintomatici durante trattamento attivo.

La sospensione di quest'ultimo e l'instaurarsi del trattamento placebo ha indotto la ripresa della sintomatologia ischemica in 6 dei 9 pazienti studiati. Dai 4 episodi ischemici totali registrati in 24 ore di Holter al termine del trattamento attivo, si è osservato un aumento statisticamente significativo ($p < 0.05$) a 13 episodi ischemici totali (Fig. 4).

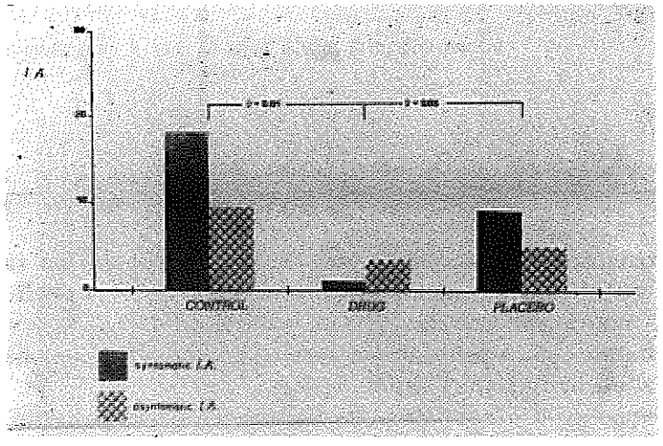
Molto evidente è risultata soprattutto la ripresa da 1 a 8 episodi di angor associati a sottoslivellamento di S-T.

Gli attacchi ischemici asintomatici sono passati da 3, durante il trattamento, a 5 con placebo e sono stati caratterizzati: 2 da sottoslivellamento di S-T e 3 da negativizzazione dell'onda T.

Il consumo totale di perle di trinitrina nelle 48 ore di osservazione dei pazienti è stato di 26 con una media individuale di 2.9 ± 0.5 (range 0-6 perle); durante i tre giorni di trattamento con D600 (Gallopamil) si

è osservato un significativo calo ($p < 0.01$) del consumo di perle che complessivamente è sceso a 5 con una media individuale di 0.6±0.2 (range 0-1) perle.

FIG. 4 - VARIAZIONE DEL NUMERO DI ATTACCHI ISCHEMICI (I.A.) SINTOMATICI E ASINTOMATICI NEI TRE PERIODI DELLO STUDIO. LA DIFFERENZA TRA IL NUMERO TOTALE DI ATTACCHI ISCHEMICI NEL PERIODO DI TRATTAMENTO ATTIVO È RISULTATA ESSERE STATISTICAMENTE INFERIORE SIA VERSO IL PERIODO DI PRETRATTAMENTO ($p < 0.01$), CHE VERSO IL PERIODO DI TRATTAMENTO PLACEBO ($p < 0.05$).



Nelle 48 ore di sospensione della terapia attiva ed inizio della terapia con placebo, il consumo di perle è salito da 5 a 13 con una media per paziente di 1.4±0.4 (range 0-3) perle. (Fig. 5)

È da segnalare come 2 pazienti, che al controllo Holter eseguito nelle ultime 24 ore del periodo plecebo non mostrarono alcun segno elettrocardiografico di ischemia, ebbero tuttavia la necessità di consumare delle perle di TNG per episodi anginosi comparsi al di fuori della registrazione Holter. L'effetto clinico non si è accompagnato a significative modificazioni dei valori pressori (Fig. 6). Infatti la pressione arteriosa sistolica (PAS) era di 120±5 mmHg all'ingresso, 112±5 mmHg dopo 3 giorni di trattamento con farmaco e 114±5 mmHg dopo placebo.

La pressione arteriora diastolica (PAD) ha mostrato una tendenza alla riduzione per tutta la durata dello studio, ma di nessun significato statistico: da 70±2 mmHg in basale, è scesa a 66± 3 mmHg dopo D600 (Gallopamil) e 63± 3 mmHg dopo placebo.

FIG. 5 - NELLA FIGURA È RIPORTATO IL CONSUMO TOTALE DI PERLE DI TRINITRINA (TNG) NEI PERIODI DI STUDIO CONSIDERATI. LA VALUTAZIONE STATISTICA MOSTRA UN CONSUMO DI PERLE, DURANTE TRATTAMENTO, SIGNIFICATIVAMENTE INFERIORE SIA AL PERIODO PRETRATTAMENTO ($p < 0.01$), CHE AL PERIODO DI TRATTAMENTO PLACEBO ($p < 0.05$).

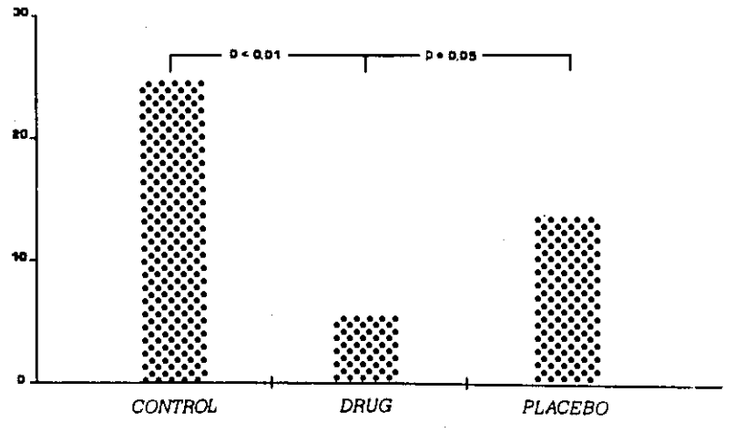
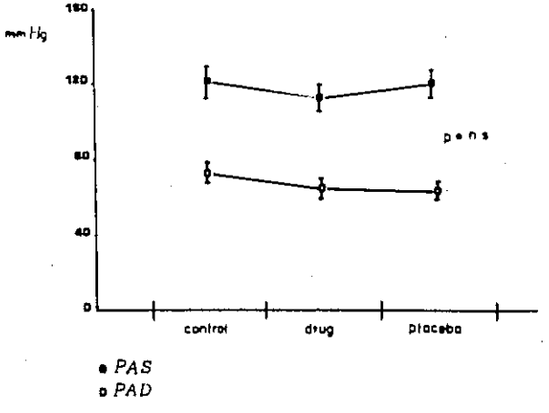
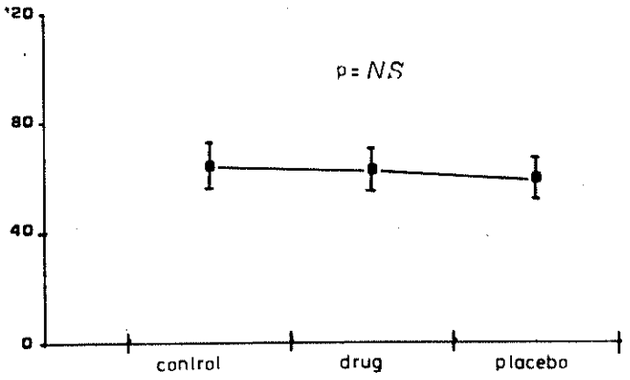


FIG. 6 - ANDAMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA (PAS) E DIASTOLICA (PAD) NEI TRE PERIODI DELLO STUDIO. L'ANALISI DELLA VARIANZA A DUE VIE NON HA EVIDENZIATO ALCUNA DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA.



Praticamente nessuna variazione è stata altresì osservata per la frequenza cardiaca (FC) (Fig. 7) che è stata calcolata di 71±6 e 71±5 e 69±6 battiti/minuto rispettivamente in condizioni basali, dopo trattamento attivo e dopo placebo.

FIG. 7 - ANDAMENTO DELLA FREQUENZA CARDIACA (F.C.) DURANTE LO STUDIO. L'ANALISI DELLA VARIANZA A DUE VIE NON HA EVIDENZIATO ALCUNA DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA.



Abbiamo inoltre valutato le modificazioni indotte dal D600 (Gallopamil) sui parametri più importanti del tracciato elettrocardiografico di superficie (Tab. II).

TAB. II - SONO PORTATE LE MODIFICAZIONI INDIVIDUALI CON MEDIA ± D.S. DEI PARAMETRI DELL'ECG DI SUPERFICE ESPRESSI IN MSEC. NEI TRE PERIODI DELLO STUDIO. L'ANALISI DELLA VARIANZA A DUE VIE NON HA EVIDENZIATO ALCUNA DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA TRA I PERIODI.

N.	Periodo Pretrattamento			Trattamento Attivo			Trattamento Placebo		
paz.	P-Q	QRS	Q-Tc	P-Q	QRS	Q-Tc	P-Q	QRS	Q-Tc
1	180	80	380	160	80	400	180	80	400
2	180	80	420	180	80	410	180	80	400
3	160	80	440	200	80	430	160	80	420
4	160	80	450	160	80	440	160	80	450
5	220	80	440	220	80	450	220	80	420
6	180	80	410	180	80	380	180	80	380
7	200	80	460	220	80	460	200	80	450
8	180	80	430	200	80	400	200	80	380
9	180	80	420	180	80	430	180	80	410
Media	182	80	428	189	80	422	184	80	412
± D.S.	±6	±0	±8	±8	±0	±9	±6	±0	±9

Il tempo di conduzione A-V era di 182±6 msec prima dello studio, ha avuto un lieve aumento a 189±8 dopo trattamento con farmaco, ed è risultato di 184±6 dopo trattamento placebo.

Dobbiamo segnalare come un paziente con preesistente BAV di 1° grado (220 msec) non ha avuto alcuna progressione del blocco. Solo un paziente con un tempo di conduzione A-V di 200 msec ha avuto un lieve rallentamento della velocità di conduzione (P-Q = 220 msec), che peraltro non ha reso necessaria la sospensione del farmaco.

Il tempo Q-T, corretto per la frequenza cardiaca (Q-Tc), è risultato sostanzialmente immodificato. Infatti da 428±8 msec durante pretrattamento, si è passati a 422±9 e 412±9 msec rispettivamente dopo trattamento attivo e placebo.

Nessuna delle modificazioni dei parametri elettrocardiografici discusse sono risultate statisticamente significative.

Dal punto di vista clinico possiamo affermare come il D600 (Gallopamil), nel nostro modello sperimentale, ci ha permesso di ottenere risultati ottimi in 5 casi e buoni nei rimanenti 4.

Il farmaco è stato ottimamente tollerato dai nostri pazienti sia dal punto di vista cardiovascolare che extracardiaco.

Non si è notata alcuna interferenza con i valori glicemici e la terapia antidiabetica orale nel nostro paziente che collateralmente era portatore di diabete mellito.

Gli indici ematochimici da noi valutati (azotemia, glicemia, bilirubinemia totale, SGOT, SGPT, gammaGT, fosfatasi alcalina, emocromo completo di formula leucocitaria, piastrine, proteine totali, globuline totali) e l'esame chimico e morfologico delle urine sono risultati nella norma (Tab. III).

TAB. 3 - ANDAMENTO DEGLI INDICI EMATOCHIMICI STUDIATI, ESPRESSI COME MEDIA ± D.S.

	Basale	Fine trattamento
Azotemia mg/100 ml	40 ± 6	40 ± 5
Glicemia mg/100 ml	113 ± 10	113 ± 9
Bilirubinemia totale mg/100 ml	1,2 ± 0,4	0,8 ± 0,1
SGOT u/ml	42 ± 9	29 ± 4
SGPT u/ml	41 ± 15	35 ± 8
gammaGT mu/ml	100 ± 51	77 ± 24
Fosfatasi alcalina u.	74 ± 7	72 ± 8
Emocromo Hb g/100 ml	14,6 ± 0,5	14,0 ± 0,3
G.R. (× 1.000) n°/mmc	4,804 ± 195	4.577 ± 165
Ht %	41,6 ± 1,8	39,7 ± 0,7
GB n°/mmc	7,144 ± 652	7.206 ± 622
Neutrofili %	70 ± 4	68 ± 4
Eosinofili %	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4
Basofili %	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,1
Linfociti %	27 ± 3	27 ± 2
Monociti %	3,4 ± 1,3	2,5 ± 1,2
Piastrine (× 1.000) n°/mmc	247 ± 31	266 ± 19
Proteine totali g/100 ml	6,6 ± 0,1	6,5 ± 0,2
Albumine totali %	4.0 ± 0,1	4,0 ± 1
Globuline totali %	2,6 ± 0,1	2,5 ± 0,1

Media ± D.S.

DISCUSSIONE

L'aumento importante del tono vasale cioè «lo spasmo coronarico» non è stato solo riconosciuto in corso di coronarografia, ma ne è stata ampiamente dimostrata la sua importanza clinica nella genesi di alcune forme particolari di angina a riposo come «l'angina di Prinzmetal» (11, 13).

Talvolta l'episodio di vasospasmo interviene su un albero coronarico sostanzialmente integro che riesce a tollerare importanti riduzioni di calibro delle arterie senza che compaiano chiari segni di necrosi irreversibile (13). Da un punto di vista clinico invece, l'evento più frequente è l'insorgenza di fenomeni vasospastici su un albero coronarico il cui lume è già compromesso da placche ateromasiche.

Per la nota legge di Poiseuille un'ulteriore riduzione dovuta all'aumento del tono coronarico, in un vaso il cui calibro è già ridotto da malattia ateromasica, comporta un improvviso crollo esponenziale del flusso sanguigno coronarico.

In queste condizioni anatomiche è pertanto molto probabile che lo spasmo coronarico possa indurre in talune zone miocardiche una necrosi irreversibile (12).

Ecco il motivo per cui abbiamo ritenuto di particolare interesse rivolgere la nostra attenzione all'impiego del D600 (Gallopamil) nell'angina a riposo e nell'angina mista: ovvero in quel tipo di angina in cui sono presenti sia la componente vasospastica che la stenosi coronarica fissa.

Tuttavia lo studio di queste forme di angina pone degli importanti problemi metodologici in quanto è noto come, dopo un periodo di crisi a frequenza subentrante, possa seguire una lenta remissione della sintomatologia, che, senza alcuna terapia, fatta eccezione per il riposo «a letto», scompare spontaneamente.

Inoltre è stato dimostrato come non tutte le manifestazioni ischemiche di questa forma morbosa, siano sempre in grado di dare una sintomatologia anginosa soggettiva. Questi episodi ischemici, anche se asintomatici, non sono per questo meno pericolosi, in quanto è nota la loro capacità di indurre aritmie ventricolari letali.

In siffatta situazione clinica è pertanto di non facile valutazione l'efficacia di un nuovo farmaco antianginoso, in quanto è necessario impiegare un disegno sperimentale che ponga lo sperimentatore al riparo da «bias» dovuti alla risoluzione spontanea e non farmacologica della terapia e gli permetta, nel contempo, di valutare non solo quegli episodi ischemici riferiti dal paziente, ma anche gli eventi asintomatici.

Abbiamo pertanto scelto un disegno sperimentale con due controlli all'interno dello stesso paziente, di cui uno pretrattamento in aperto, ed un secondo, dopo il periodo di trattamento attivo, in singolo cieco con trattamento placebo. Infatti abbiamo ritenuto opportuno inserire questi due giorni di trattamento placebo, dopo il periodo di trattamento attivo, allo scopo di evidenziare come gli effetti terapeutici osservati fossero effettivamente dovuti alla terapia farmacologica in atto e non dovuti allo spontaneo «raffreddamento» dell'angina.

Abbiamo inoltre ritenuto indispensabile affidare la nostra valutazione sia ai classici parametri del consumo di trinitroglicerina e dell'angor che alla registrazione continua dell'elettrocardiogramma per 24 ore sec. Holter allo scopo di rilevare anche le manifestazoni ischemiche asintomatiche. La durata del trattamento è stata scelta sulla base dei parametri farmacocinetici noti (14) così da poter valutare l'effetto terapeutico del D600 (Gallopamil) in condizioni di steady-state farmacocinetico.

I risultati da noi così ottenuti mostrano un'efficacia sia statisticamente che clinicamente evidente del D600 (Gallopamil) nel trattamento della componente vasospatica dell'angina spontanea. Infatti durante trattamento con farmaco tutti i pazienti sono divenuti asintomatici per attacchi anginosi e per ischemia silente, tranne uno che ha avuto comunque un netto miglioramento clinico.

Il D600 (Gallopamil) è risultato efficace sia nel ridurre le crisi di angor che gli episodi asintomatici.

Netta è stata anche la riduzione del consumo di trinitrina soprattutto se si considera come i 9 pazienti consumarono 26 perle in 48 ore prima di iniziare il trattamento, e passarono a consumarne solo 5 durante i 3 giorni di trattamento per poi nuovamene aumentarle a 13 nelle 48 ore di trattamento placebo.

Questo incremento del consumo di trinitrina nel periodo placebo è una chiara dimostrazione di come il drastico miglioramento clinico, osservato sotto trattamento, sia da attribuirsi al D600 (Gallopamil) e non ad una spontanea riduzione del numero di crisi.

Anche la valutazione elettrocardiografica sec. Holter conferma come ci sia stata una ripresa della patologia ischemica in questi pazienti.

Si fa menzione comunque di tre pazienti, che pur avendo avuto una registrazione Holter negativa per ischemia durante placebo, due di essi ebbero nello stesso periodo la necessità di assumere trinitrina, confermando quindi indirettamente come, anche in questi casi, gli eventi ischemici non fossero spontaneamente regrediti.

Nella nostra casistica nessun paziente ha presentato episodi aritmici da collegarsi all'episodio ischemico ed alla sua risoluzione.

Questi dati si affiancano ai recenti lavori pubblicati in letteratura che mostrano una significativa efficacia del D600 (Gallopamil) nel trattamento dell'angina da sforzo (15, 17).

In particolare si conferma clinicamente il reperto angiografico di vasodilatazione dei vasi coronarici descritto da Sebening e Sauer (18).

Il farmaco non ha influenzato in alcuna maniera la PAS, la PAD e la FC. La morfologia dell'ECG di superficie al di fuori degli episodi dolorosi non ha subito alcuna modificazione.

In particolare la velocità di conduzione A-V non è stata significativamente modificata dal farmaco: in un paziente con BAV di 1° grado è rimasta invariata ed in un altro paziente con P-Q di 200 msec., dopo trattamento, il tempo di conduzione è risultato aumentato a 220 msec., incremento per altro di nessun significato clinico.

Ed infine il farmaco è stato ben tollerato: nessuna modificazione ematochimica si è osservata dopo il trattamento con principio attivo.

In conclusione, nonostante le riserve legate all'esiguità della casistica, i nostri dati, in via del tutto preliminare, ci consentono di individuare nel D600 (Gallopamil) un farmaco di considerevole efficacia clinica nel trattamento dell'angina a riposo, sufficientemente maneggevole e dotato di ottima tollerabilità generale.

BIBLIOGRAFIA

1. Maseri A.: *Pathogenetic mechanism of angina pectoris: expanding views.* Thomas Lewis Lecture. Br. Heart J. 43, 648 (1980).
2. Fleckenstein A., Triithart H., Fleckenstein B. et al: *A new group of competitive Ca antagonists (Ipoveratril, D600, Prenylamine) with highly potent inhibitory effects on excitation contraction coupling in mammalian myocardium.* Pflung. Arch. Ges. Phisiol., 307, R 25 (1969).
3. Bala Subramanian V., Millar-Craig M.W., Davies A.B., Raftery B.B.: *Verapamil in variant angina. Assessment by high fidelity frequency modulated ambulatory tape recording.* Am. Heart J. 101, 849-850 (1981).
4. Goldberg S. Reichek N., Wilson J., Hirshfield J.W.J., Muller J., Kastor J.A.: *Nifedipine in the treatment of Prinzmetal's (variant) angina.* Am. J. Cardiol., 44, 804-810 (1979).

5. Severi S., Davies G.J., Maseri A., Marzullo P., L'Abbate A.: *Long-term prognosis of variant angina with medical treatment.* Am. J. Cardiol, 46, 226-232 (1980).
6. Freeman W.R., Peter T., Mandel W.J.: *Verapamil therapy in variant angina pectoris refractory to nitrates.* Am. Heart J., 102, 358-362 (1981).
7. Raschack M., Gries J., Buhler V., Maurer R.: *Untersuchungen zur kardialen und vasalen Wirksamkeit von Gallopamil.* In: Kaltenbach M., Hopf R.: Gallopamil - Pharmakologisches und klinisches Wirkungsprofil eines Kalziumantagonisten. Springer-Verlag Berlin 1983; pagg. 75-82.
8. Fleckenstein A., Fleckenstein B., Span F., Byon Y.K.: *Gallopamil (D600) - ein Kalziumantagonist von hoher Wirkungsstarke und Spezifitat. Effekt auf Myokard und Schrittmacher.* In: Kaltenbach M., Hopf R.: Gallopamil-Pharmakologisches und klinisches Wirkungsprofil eines Kalziumantagonisten Springer-Verlag Berlin 1983, pagg. 1-34.
9. Fleckenstein-Grun G., Fleckenstein A.: *Blockierung der Ca++ abhangigen bioelektrischen Automatie und elektromechanischen Koppelung glatter Muskelzellen durch Gallopamil (D600).* In: Kaltenbach M., Hopf R., Gallopamil-Pharmakologisches und klinisches Wirkungsprofil eines Kalziumantagonisten Springer -Verlag Berlin 1983, pagg. 33-51.
10. Kovach A.G.B., Ligeti L., Bakos M., Rubanyi G., Koller A.: *In vitro und in vivo Untersuchungen uber die Wirkung von Gallopamil an Koronargefaben.* : In: Kaltenbach M., Hopf R.: Gallopamil-Pharmakologisches und klinisches Wirkungsprofil eines Kalziumantagonisten Springer-Verlag Berlin 1983. pagg. 61-68.
11. Maseri A., L'Abbate A., Pesola A. et al: *Coronary vasospasm in angina pectris.* Lancet. I, 713 (1977).
12. Maseri A., Mimmo R., Chierchia S. et al: *Coronary artery spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man.* Chest, 68, 625 (1976).
13. Maseri A., Parodi O., Severi S., Pesola A.: *Transient transmural reduction of myocardial blood flow, demonstrated by thallium-201 scintigraphy, as a cause of variant angina.* Circulation, 56, 280 (1980).
14. Stieren B., Buhler V., Hege H.G., Hollmann M., Neuss H., Schlepper M., Weimann J.: *Pharmakokinetik und Metabolismus von Gallopamil.* In: Kaltenbach M., Hopf R.: Gallopamil-Pharmakologisches un klinisches Wirkungsprofil eines Kalziumantagonisten Springer-Verlag Berlin 1983, pagg. 90-96.

15. Mitrovic V., Niemela L., Neuss H., Schlepper M.: *Zur antianginosen Wirkung des Kalziumantagonisten.* In: *Kaltenbach M., Hopf R.: Gallopamil-Pharmakologisches und klinisches Wirkungsprofil eines Kalziumantagonisten.* Springer-Verlag Berlin 1983, pagg. 109-116.
16. Sucic M., Schiemann J.: *Ergebnisse einer offenen multizentrischen Studie bei 455 Patienten mit KHK, die uber ein Jahr mit Gallopamil behalndelt wurdeh.* In: Kaltenbach M. Hopf R.: Gallopamil-Pharmakologisches und klnisches Wirkungsprofil eines Kalziumantagonisten. Springer-Verlag Berlin 1983, pagg. 137-140.
17. Khurmi N.S., O'Hara M.J., Bowles M.J., Bala Subramanian V., Raftery B.B.: *Randomized double-blind comparison of Gallopamil and Propranolol in stable angina pectpris.* Am. J. Cardiol., 53, nr. 6, 684-688 (1984).
18. Sebening H., Sauer E.: *Beeinflubung der Koronarterien und Hamodynamik durch Gallopamil. In: Kaltenbach M., Hopf R.: Gallopamil-Pharmakologisches und klinisches Wirkungsprofil eines Kalziumantagonisten.* Springer-Verlag Berlin 1983, pagg. 117-119.

A. VENEZIA, R. MOREA, F. DITRINCO, P. CIANI*
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Centro Antidiabetico
**Laboratorio Analisi:* Primario Dr. G. IPPOLITO

LA SINDROME PLURIMETABOLICA: CONSIDERAZIONI SU UNA CASISTICA DI 184 SOGGETTI.

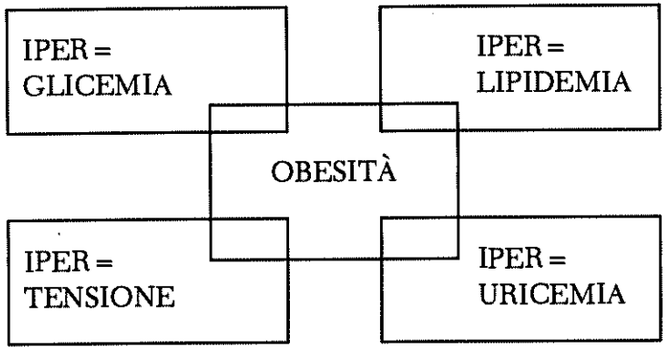
RIASSUNTO

Le distribuzioni, secondo tre fasce crescenti di rischio, della colesterolemia, trigliceridemia, uricemia, pressione arteriosa sistolica e diastolica vengono descritte in una popolazione di obesi con diabete di tipo 2° reclutati durante un intero anno presso il Centro Antidiabetico di Matera. È altresì descritta la frequenza con cui coesistono in uno stesso soggetto due o più anomalie metaboliche.

PREMESSA

La coesistenza di due o più anomalie metaboliche in uno stesso soggetto identifica il quadro della sindrome plurimetabolica (fig. 1).

FIG. 1 - LA SINDROME PLURIMETABOLICA



Trattandosi di una condizione che viene spesso associata ad una accresciuta predisposizione verso l'arteriosclerosi e le sue manifestazioni cliniche, essa riveste particolare importanza sia dal punto di vista clinico che epidemiologico (1, 2, 3).

Lo scopo di questo lavoro riguarda lo studio delle anomalie metaboliche osservate più frequentemente in una popolazione di soggetti con diabete di tipo 2° associato ad obesità che è stata reclutata nel 1985 presso il Centro Antidiabetico di Matera.

Tali dati consentiranno di misurare lo stato attuale della salute «metabolica» dei pazienti e di valutare nel tempo l'efficacia e l'efficienza degli interventi sanitari globalmente realizzati sull'utenza.

SOGGETTI E METODI

La ricerca è stata condotta su soggetti con diabete di 2° tipo associato ad obesità (BMI » 25 nelle donne, » 27 negli uomini), le cui caratteristiche generali sono indicate nella Tabella n. 2.

Sono state effettuate determinazioni della colesterolemia, trigliceridemia, uricemia, nonchè della pressione arteriosa sistolica e diastolica.

I prelievi di sangue sono stati effettuati al mattino dopo digiuno di almeno dodici ore e dopo astensione dall'uso di alcoolici per almeno tre giorni.

TAB. 2 - CARATTERISTICHE GENERALI DELLA CASISTICA

classi d'età (anni)	maschi		femmine	
	nr.	%	nr.	%
‹ 39	5	7.0	6	5.0
40-49	14	19.0	21	19.0
50-59	30	42.0	43	38.0
60-69	20	28.0	28	35.0
› 70	3	4.0	14	13.0
	72	100.0	112	100.0

Età media: 55.7 (24-83)

Le metodiche di laboratorio impiegate sono state le seguenti: colesterolemia (Trinder-Biochemia), trigliceridemia (Trinder-Biochemia), uricemia (uricasi-Biochemia).

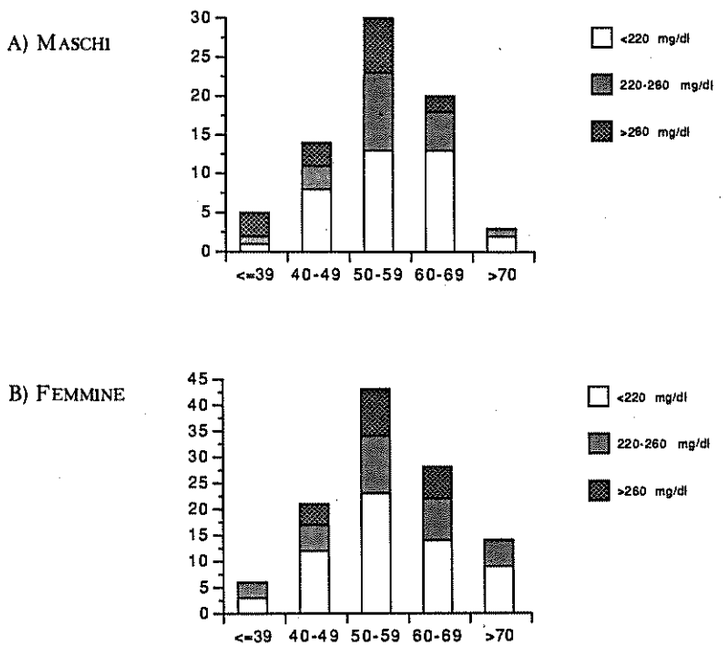
Secondo le raccomandazioni dell'American Heart Association la pressione arteriosa è stata determinata mediante sfigmomanometro fissando i valori della sistolica al punto in cui compare per la prima volta e per due sistoli successive il primo tono di Korotkoff e quelli della diastolica al punto in cui si ha un improvviso indebolimento dei toni (inizio della fase IV).

RISULTATI

Tutti i fattori esaminati vengono espressi secondo tre fasce con livello di rischio a crescente intensità (rischio assente, rischio moderato, rischio elevato).

In particolare, per la colesterolemia lo stato di rischio assente è quello corrispondente a valori inferiori a 220 mg/dl, la condizione di rischio moderato è compresa tra 220 e 260 mg/dl, il rischio elevato corrisponde a valori di colesterolemia superiori a 260 mg/dl; la figura n. 3 mostra graficamente le frequenze di distribuzione della colesterolemia in base all'età, al sesso ed ai livelli di rischio precedentemente indicati.

FIG. 3 - DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA DELLA COLESTEROLEMIA SECONDO IL SESSO, L'ETÀ ED IL LIVELLO DI RISCHIO.



Il 46,7% dei soggetti si trova in una condizione di rischio a seguito dei livelli di colesterolo presentati nel plasma: più precisamente 52 soggetti (20 maschi e 32 femmine) si collocano nella fascia di rischio moderato (range 220-260 mg/dl) e 34 soggetti (15 maschi e 19 femmine) in quella di rischio elevato (colesterolemia › 260 mg/dl); circa la metà dei soggetti con ipercolesterolemia ha un'età compresa tra 50 e 59 anni; da notare l'andamento gaussiano dei valori di colesterolemia nelle diverse classi d'età e l'assenza di ipercolesterolemici gravi tra i soggetti al di sopra dei 70 anni.

La Figura n. 4 evidenzia la distribuzione di frequenza globale della colesterolemia rispetto al sesso e ai livelli di rischio; non sembrano esserci differenze qualitative tra i due sessi.

Per quanto riguarda la trigliceridemia, le fasce di rischio considerate sono le seguenti: fascia inferiore a 150 mg/dl, compresa tra 150 e 200 ng/dl, superiore a 200 mg/dl.

FIG. 4 - DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA GLOBALE DELLA COLESTEROLEMIA SECONDO IL SESSO ED IL LIVELLO DI RISCHIO

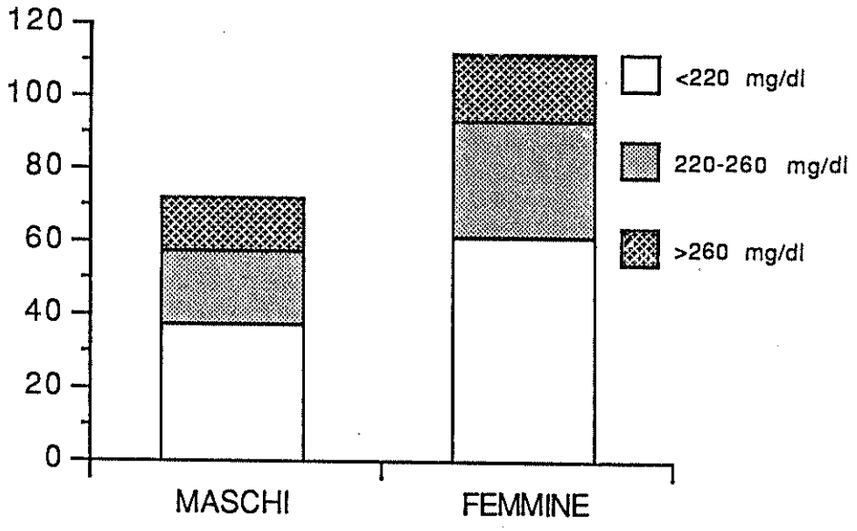
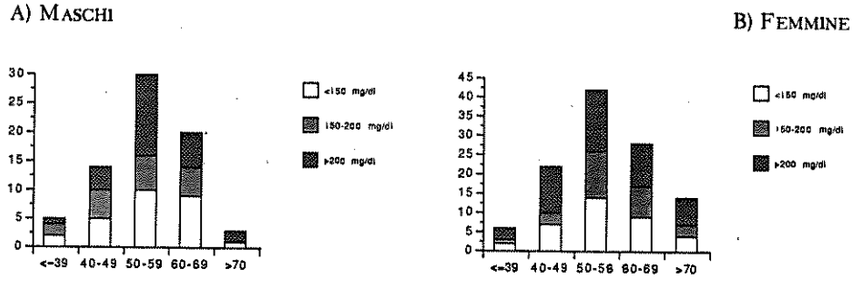


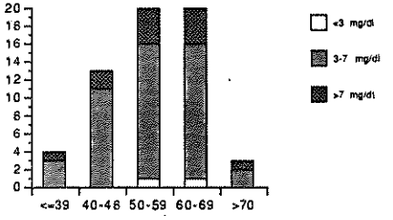
FIG. 5 - DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA DELLA TRIGLICERIDEMIA SECONDO IL SESSO, L'ETÀ ED IL LIVELLO DI RISCHIO.



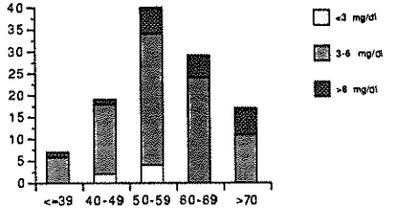
Il 41,3% dei pazienti (27 maschi, 49 femmine) presenta una trigliceridemia maggiore di 200 mg/dl, il 24.4% (18 maschi, 27 femmine) si colloca tra 150 e 200 mg/dl, per cui il 65.7% presenta valori di trigliceridemia superiori alla norma (cfr. Figura n. 5). L'andamento unimodale della distribuzione è rilevabile sia per i maschi che per le femmine e per le tre fasce di rischio.

FIG. 6 - DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA DELL'URICEMIA SECONDO LE CLASSI D'ETÀ, IL SESSO ED IL LIVELLO DI RISCHIO.

A) MASCHI



B) FEMMINE

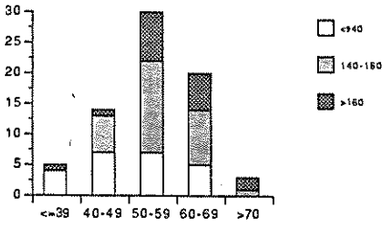


Circa il comportamento dell'uricemia, il 18.5% dei soggetti presenta una iperuricemia, cioè valori di acido urico maggiore di 6 mg/dl nelle donne e maggiore di 7 mg/dl negli uomini (19 femmine vs. 16 maschi); in percentuale sono più interessati al rischio iperuricemico i soggetti con un'età superiore ai 50 anni e di sesso maschile; da sottolineare l'estrema rarità dell'iperuricemia nelle donne prima dei cinquant'anni (Figura n. 6).

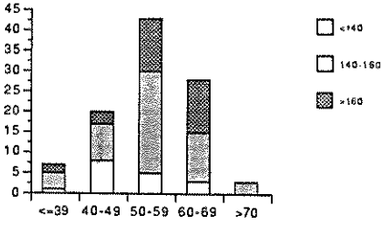
Anche i valori pressori tendono ad essere più elevati nelle classi d'età superiori a 50 anni, sia tra i maschi che tra le femmine, sia rispetto ai valori della sistolica che della diastolica (cfr. Figura n. 7).

FIG. 7 - DISTRIBUZIONE DI FREQUENZE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA SECONDO IL SESSO, L'ETÀ ED IL LIVELLO DI RISCHIO.

A) MASCHI



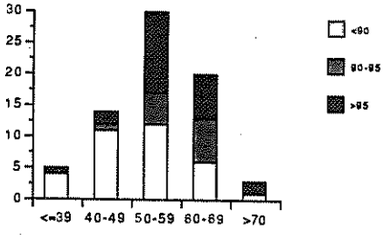
B) FEMMINE



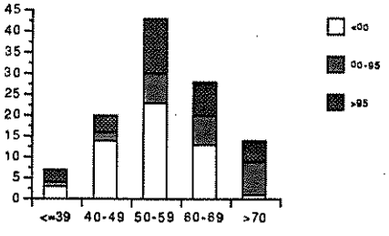
I valori pressori aumentano con l'età e nessun soggetto presenta valori di sistolica inferiori a 140 mmHg al di sopra dei 70 anni di età. Il comportamento della pressione diastolica nei maschi appare più anomalo sia dal punto di vista qualitativo che da quello quantitativo: infatti sono più numerosi, in assoluto e in percentuale, i maschi con pressione diastolica maggiore di 90 mmHg (Figura n. 8).

FIG. 8 - DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA DELLA P.A. DIASTOLICA SECONDO IL SESSO, L'ETÀ ED IL LIVELLO DI RISCHIO.

A) MASCHI



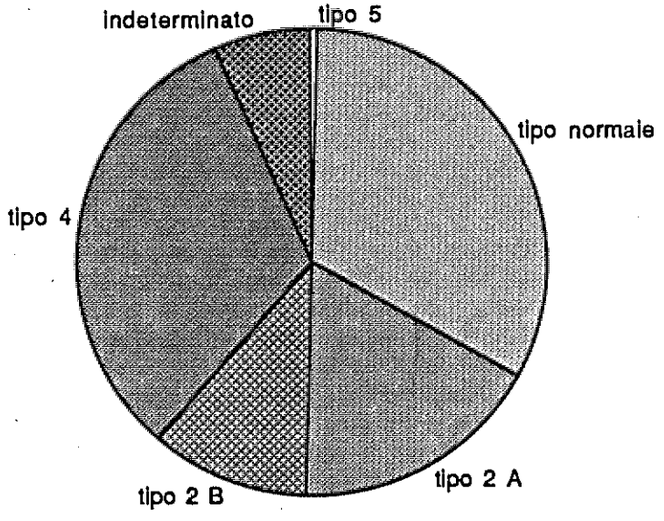
B) FEMMINE



La tipizzazione del quadro lipidemico secondo Fredrickson dei 184 soggetti presi in esame ha evidenziato che l'iperlipoproteinemia più frequente è rappresentata dal tipo IV (32,0%), seguita nell'ordine dal tipo IIA (17,3%), IIB (11,0%), e V (0,5%), mentre il 32,6% ha presentato un assetto lipidico normale (cfr. Figura n. 9)

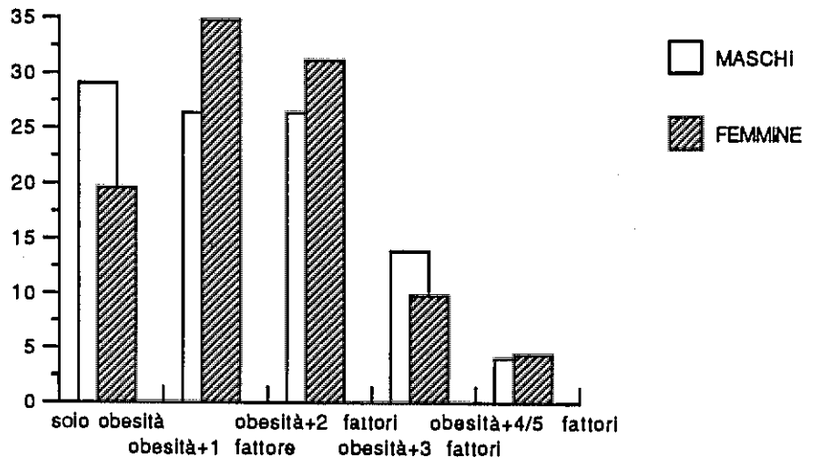
Nel 6,5% dei casi non è stato possibile determinare il tipo esatto di iperlipoproteinemia per l'impossibilità con i mezzi a disposizione ad approfondire lo studio con accertamenti più specialistici, vedi elettroforesi delle lipoproteine ed in particolare ultracentrifugazione preparativa delle lipoproteine.

FIG. 9 - TIPIZZAZIONE DELLA CASISTICA (N. 184 CASI) SECONDO FREDRICKSON.



La coesistenza di più fattori di rischio ad elevata intensità, senza considerare lo stato diabetico, viene mostrata nella figura n. 10: le condizioni più frequenti sono quelle costituite da obesità piú 1 e/o 2 fattori, mentre il 15% dei casi presenta obesità più 3 o 4 o 5 fattori.

FIG. 10 - DISTRIBUZIONE DELLA CASISTICA IN BASE AL NUMERO DI FATTORI AD ALTA INTENSITÀ PRESENTI.



La concomitanza di fattori con i livelli di rischio più elevati, e cioè colesterolemia maggiore di 260 mg/dl, trigliceridemia maggiore di 200 mg/dl, uricemia maggiore di 6 mg/dl (femmine) e maggiore di 7 mg/dl (maschi), P.A. diastolica maggiore di 95 mmHg, P.A. sistolica maggiore di 160 mmHg, appare più frequente in valore percentuale nei soggetti maschi.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sulla base dei nostri risultati si può affermare che il diabete di tipo 2 associato ad obesità spesso coesiste con anomalie del metabolismo lipidico e purinico, nonchè con valori elevati della pressione arteriosa.

Le nostre prevalenze dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari appaiono in tutte le classi d'età superiori rispetto ai tassi ottenuti su popolazioni non diabetiche (5).

In particolare, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa nello studio di Framingham è maggiore secondo il grado di obesità ed aumenta nettamente al di sopra dei 50 anni; i nostri dati confrontati con lo studio di Framingham, effettuato come è noto su una popolazione aspecifica, indicano che l'ipertensione nel nostro campione è sempre più

frequente nelle varie classi d'età di riferimento verosimilmente a causa della concomitanza di obesità e diabete (4).

L'associazione in uno stesso soggetto dei tipici fattori di rischio cardiovascolari può rendere ragione della segnalata predisposizione all'aterosclerosi di questi pazienti.

Il dimagramento ottenuto con dietoterapia si è dimostrato in grado di migliorare le condizioni clinico metaboliche dei soggetti, ma non di far regredire le lesioni arteriose (6).

La sindrome plurimetabolica è un'entità nosograficamente ben distinta che compare in genere dopo i 50 anni e che colpisce pressocchè indifferentemente ambedue i sessi.

Anche se la sindrome plurimetabolica non è ancora completamente definita in tutti i suoi aspetti, appare evidente che l'obesità vi giochi un ruolo centrale e determinante dal punto di vista eziopatogenetico.

La prevenzione di questa sindrome e delle sue sequele, identificandosi con la lotta all'obesità, e pertanto possibile anche nella nostra comunità.

BIBLIOGRAFIA

1. Crepaldi G., Manzato E., Baggio G., Fellin R.: *Le dislipidemie.* Boehringer Biochemia Robin, 1984
2. Crepaldi G., Enzi G., Tiengo A.: *Malattie Metaboliche* UTET, 1985
3. Goldbourt U., Holtzman E., Neufeld H.N.: *Colesterolo totale e delle lipoproteine ad alta densità nel siero e rischio di mortalità: dimostrazione di un effetto soglia.* British Medical Journal, edizione italiana, 4,57-65, 1986.
4. Houdent Ch., Wolf L.M.: *Complications mécaniques et cardiovasculaires de l'obésité* La Revue du Praticien, 26, 2683-2694, 1976.
5. Krolewski T.A., Wearne K.: *Mortality from cardiovascular disease among diabetics.* Diabetologia, 13, 345, 1977.
6. Lambert J.: *Le traitement de l'obésité de l'adult.* La Revue du Praticien, 26, 2683-2694, 1976.

A. CAPOBIANCO, R. CORDOVA, R. BENEVENTI, G. SMALDORE, T. IASILLI
S. LIMONGELLI, G. STRAZIUSO*, F. BISACCIA*, A. GILIO*

Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale «S. Carlo» - Potenza
Laboratorio Analisi: Primario Dr. R. LIMONGELLI
**Divisione di Chirurgia d'Urgenza: Primario Dr. G.* STRAZIUSO

ISOAMILASI E PATOLOGIA PANCREATICA

RIASSUNTO

In 47 pazienti con patologia pancreatica certa o sospetta è stata dosata l'Amilasi totale, la Lipasi, l'Isoenzima P e l'Isoenzima S dell'Amilasi.

È stato notato come il valore dell'Isoenzima P è dirimente in casi di diagnosi clinica sospetta ed è di conferma nella patologia pancreatica conclamata.

Infatti in 27 pazienti con P.A. i tests enzimatici ed isoenzimatici hanno confermato a pieno la diagnosi clinica; in questi casi l'IsoP oltre ad avere fornito una immediata sicurezza diagnostica ci ha permesso un migliore monitoraggio.

In tre pazienti con P.C. gli enzimi ed isoenzimi pancreatici si sono mantenuti, più o meno, nell'ambito dei valori normali.

In un caso di P.C. recidivante, nel momento dell'episodio acuto, sia l'Amilasi, la Lipasi e la IsoP sono aumentati precocemente e la IsoP è rimasta più a lungo con valori alti.

In due casi di Parotite epidemica con sospetto interessamento pancreatico, l'Amilasi totale è aumentata; l'aumento è risultato a carico della frazione salivare, infatti la IsoP è rimasta nei limiti della norma.

In 15 pazienti con sospetto interessamento pancreatico (Litiasi Biliare con dolenzia modesta) si è osservato un modesto aumento della Amilasi e della Lipasi, ma non della IsoP; ciò a significare un'assenza di interessamento pancreatico.

I tre parametri enzimatici sono stati dosati anche nei 15 pazienti sani di controllo; tali dosaggi sono risultati tutti nella norma.

INTRODUZIONE

L'Amilasi, insieme alla Lipasi, è un'enzima da tempo utilizzato in pratica clinica per confermare la diagnosi di Patologia pancreatica, specialmente acuta.

L'Amilasi, indicata in passato con il termine di Diastasi, agisce sui polisaccardi quali l'amido ed il glicogeno provocandone l'idrolisi.

È noto da tempo che l'Amilasi esiste in forme molecolari multiple che si distinguono in base alle loro proprietà chimico-fisiche.

Si conosce, infatti, una B-Amilasi, presente nei batteri e nel regno animale, che attacca l'estremità delle molecole di amido, (detta, perciò, Esoamilasi) liberando ogni volta una molecola di Maltosio ed una Alfa-Amilasi presente sia nel regno vegetale che nel regno animale, che rompe i legami interni dell'amido, (detta, quindi, Endoamilasi) dando origine ad oligosaccaridi di glucosio da cui, per ulteriore scissione, hanno origine molecole di maltosio.

Nella presente trattazione ci riferiremo, in particolare, all'Alfa-Amilasi.

L'Alfa-Amilasi è quasi assente nel plasma al momento della nascita, vi compare all'età di due mesi, raggiunge il valore uguale a quello dell'adulto all'età di un anno.

Oltre che nel pancreas l'Alfa-Amilasi viene prodotta nelle ghiandole salivari, nel fegato, nel tenue, nei reni, nell'ovaio, nelle tube di Falloppio, nella mucosa cervicale ed è, inoltre, presente normalmente nel cuore e nel tessuto adiposo.

È difficile, quindi, porre diagnosi differenziata di alterazione della funzionalità pancreatica, mediante la determinazione della sola attività totale dell'Amilasi, proprio perchè altri organi partecipano all'immissione in circolo dell'enzima.

Ne scaturisce che diverse evenienze patologiche si accompagnano ad aumento dell'amilasi sierica per cui la specificità di questo test per le affezioni pancreatiche non può certo ritenersi assoluto.

Infatti, come vediamo, nella Tab. n. 1, numerose cause extrapancreatiche si accompagnano ad aumento di Amilasi nel siero (tra le altre condizioni patologiche notiamo la macroamilasemia, che è una sindrome dovuta a presenza in circolo di Amilasi legata a Ig del Ig A ed Ig G: si formano, pertanto, complessi macromolecolari troppo voluminosi per essere eliminati attraverso il rene; tale evenienza si accompagna, spesso, a sindrome da malassorbimento e a casi di etilismo cronico).

TAB. 1

CAUSE EXTRAPANCREATICHE DI AUMENTO DELL'ALFA-AMILASI
(secondo Ammann)

CAUSA	AMILASI NEL SIERO	LIPASI NEL SIERO
Ulcera perforata	+	+
Ileo (± Peritonite)	+	+
Infarto Mesenterico	+	+
Colecistite acuta	+	+
Parotite	+	-
Pancreatite + Parotite	+	+
Insufficenza renale	+	-
Macroamilasemia	+	-
Gravidanza extrauterina	+	-
Sindrome paraneoplastica (es. Carcinoma bronchiale)	+	-
Acidosi diabetica	+	-
Oppiacei	+	+

Tutte queste condizioni di iperamilasemia vengono definite Iper amilasemia di tipo S.

Nella stessa tabella notiamo parallelamente all'aumento dell'Amilasi anche la presenza della Lipasi nelle medesime patologie extrapancreatiche.

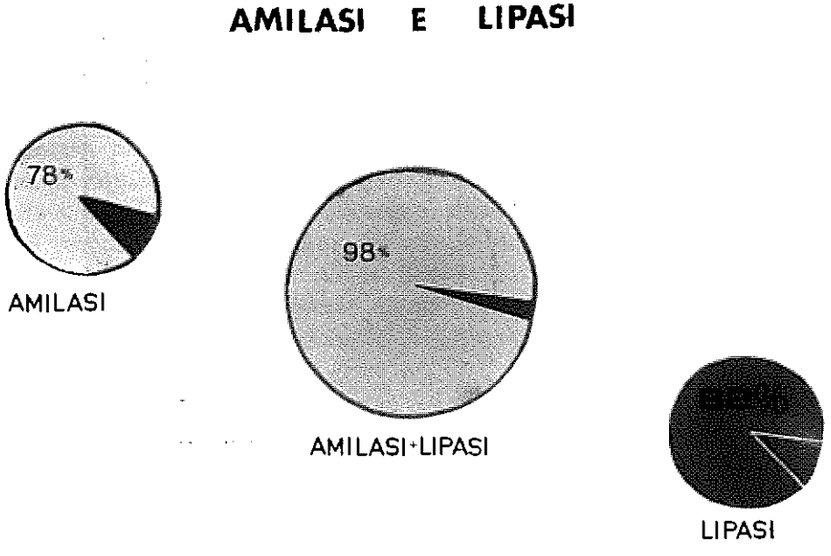
La Lipasi è una esterasi che agisce sui legami esterici dei trigliceridi provocandone l'idrolisi; essa è normalmente presente nel plasma in piccole quantità.

L'interesse clinico della determinazione dell'attività lipasica nel siero deriva dal fatto che questo enzima è sintetizzato principalmente nel pancreas e solo in piccole quantità nelle mucose gastriche e intestinali; pertanto un suo aumento nel siero è correlato in maniera più specifica per le affezioni pancreatiche.

I primi parametri che hanno aiutato il medico nella diagnostica pancreatica sono essenzialmente, quindi, l'Amilasi e la Lipasi.

Nella Tab. n. 2 notiamo come l'abbinamento degli enzimi Lipasi ed Amilasi, anche se ambedue non hanno una specificità d'organo totale, porta nelle malattie pancreatiche, ad una sensibilità molto accurata (98%) nei casi conclamati.

TAB. 2 - L'ABBINAMENTO DEGLI ESAMI LIPASI E AMILASI, PORTA NELLE MALATTIE PANCREATICHE AD UNA SENSIBILITÀ CLINICA MOLTO ELEVATA (98%)



Sarebbe, pertanto, auspicabile l'impiego della determinazione degli isoenzimi dell'Amilasi.

Nell'uomo è stata dimostrata la presenza di due loci strettamente relati sul cromosoma 1, responsabili dei due principali isoenzimi dell'Alfa-Amilasi ed infatti lo studio di tali isoenzimi ha dimostrato, dopo separazione elettroforetica su acetato di cellulosa, la presenza di due frazioni principali e di due o tre frazioni minori.

Delle due frazioni principali quella con mobilità elettroforetica maggiore è di origine salivare, mentre la più lenta ha origine pancreatica.

È da sottolineare che solo dal pancreas origina la frazione pancreatica (IsoP), che rappresenta, pertanto, il 50-55% dell'Amilasi totale; gli altri tessuti sintetizzano la frazione S.

L'IsoP. ci permette, quindi, di ottenere un accettabile recupero di specificità d'organo, tenuto conto che la diagnosi delle malattie pancreatiche acute tra cui la P.A. e la P.C. recidivante, forme di difficile distinzione dal punto di vista clinico e diagnostico, è piuttosto indaginosa sia per relativa inaccessibilità dell'organo alla diretta esplorazione sia per l'aspecificità dei sintomi clinici associati alla pancreatite.

Infatti oltre alle pancreatiti, le coliche biliari, le colecistiti acute, le ulcere peptiche, le coliche renali, le occlusioni intestinali, le appendiciti ed altre patologie a carico dell'addome possono manifestarsi con la stessa sintomatologia.

Da queste situazioni cliniche e fisiopatologiche è evidente che il sospetto diagnostico di P.A. può essere solo confermato con l'aiuto del laboratorio clinico, ricorrendo, quindi, alla determinazione delle attività enzimatiche ed isoenzimatiche.

In questo contesto il dosaggio dell'IsoP dell'Amilasi costituisce un parametro ancora più significativo per la diagnosi di malattia pancreatica proprio per la sua organospecificità rispetto all'Amilasi totale ed alla stessa Lipasi; purtroppo la sua attività nel siero è spesso oscurata dalle altre attività dell'isoenzima salivare.

Per il raggiungimento di questo obbiettivo i metodi elettroforetici, l'elettrofocalizzazione, la cromatografia a scambio ionico presentano l'inconveniente di essere poco adatte alla routine.

Nel 76 è stato isolato dal germe di grano un inibitore della frazione S, che ha così permesso di allestire un metodo di inibizione catalitica in grado di ovviare ad una parte dei problemi suesposti: tale test, infatti, inibisce la frazione salivare cento volte più che quella di origine pancreatica. Inoltre è un test rapido e maneggevole, eseguibile senza l'impiego di particolari attrezzature.

MATERIALE E METODO

Nella tabella n. 3 è stato messo in evidenza il principio biochimico di questo test.

TAB. 3

PRINCIPIO DEL TEST[3]

3 p-nitrofenilmaltoeptaoside + 3 H_2O —alfa-Amilasi→
2 p-nitrofenilmaltotetraoside + 2 maltotriosio + p-nitrofenilmaltotrioside + maltotetraosio

p-nitrofenilmaltotrioside + 3 H_2O —alfa-glucosidasi→
p-nitrofenolo + 3 glucosio

Nel corso di questo studio abbiamo voluto verificare l'efficienza diagnostica nell'ambito della patologia pancreatica dei seguenti parametri enzimatici (Tab. n. 4).

TAB. 4

AMILASI - (metodo enzimatico colorimetrico)	V.N. fino a 220 U/l
ISOAMILASI » » » Pancreatica	V.N. fino a 77 U/l
ISOAMILASI » » » Salivare	V.N. fino a 81 U/l
LIPASI - (metodo turbidimetrico-cinetico)	V.N.-fino a 190 U/l

Nella Tab. n.5 è illustrato il materiale usato per i dosaggi enzimatici.

TAB. 5

MATERIALI E METODI
Strumentazione
Multistat III (Instrument Laboratory)
Beckman (Mod. 42)

Reagenti

KIT ALFA-AMILASI - PNP	BOEHRINGER
KIT ISOAMILASI PANCREATICA	BIOCHEMIA
KIT LIPASI PANCREATICA	ROBIN

Ci siamo soffermati, in modo particolare, sulla patologia pancreatica acuta perchè oltre ad essere la più frequente è quella più drammatica.

Abbiamo esaminato 47 pazienti con patologia pancreatica, certa in alcuni casi e sospetta in altri e 15 pazienti sani di controllo.

I 47 pazienti, in base alla loro patologia sono stati così suddivisi (Tab. n. 6):

TAB. 6

TOTALE CASI ESAMINATI: 62

I Gruppo:	27 pazienti con PANCREATITE ACUTA (P.A.) a diversa eziologia
II Gruppo:	4 pazienti con PANCREATITE CRONICA (P.C.) di cui un paziente con PANCREATITE CRONICA RECIDIVANTE
III Gruppo:	2 pazienti con sospetta PAROTITE EPIDEMICA e probabile interessamento pancreatico.
IV Gruppo:	15 pazienti con LITIASI delle VIE BILIARI PRINCIPALI e SECONDARIE con modesta dolenzia della zona coledocico-pancreatica di Chauffard-Rivet che facevano pensare ad interessamento pancreatico
V Gruppo:	15 soggetti sani, di controllo.

Gli enzimi sono stati dosati all'esordio della sintomatologia, quotidianamente nei primi 3 giorni ed a giorni alterni per altri 20 giorni.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Nel primo gruppo di pazienti abbiamo riscontrato nel 100% dei casi un aumento iniziale dell'Amilasi totale dopo circa 12/24 ore dall'inizio della sintomatologia, di circa cinque volte i valori normali; i valori rimanevano elevati per circa 3/4 giorni ed una normalizzazione graduale si è avuta nei giorni successivi.

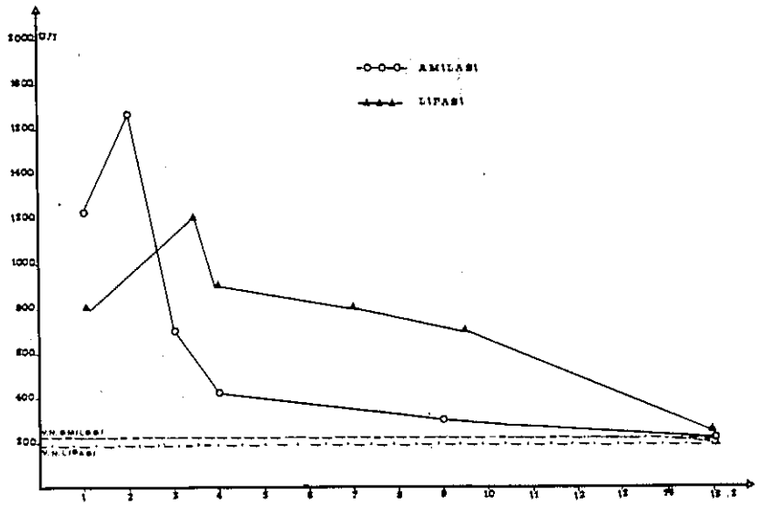
La persistenza di valori apprezzabili si è notata solo in quei pazienti sottoposti ad intervento operatorio o con altre complicanze cliniche ed anatomopatologiche (formazioni di pseudocisti ecc.).

La Lipasi aumentava nelle prime ore di circa quattro volte i v.n. per raggiungere un picco max (aumento di circa 6 volte) in 3/4 giorni.

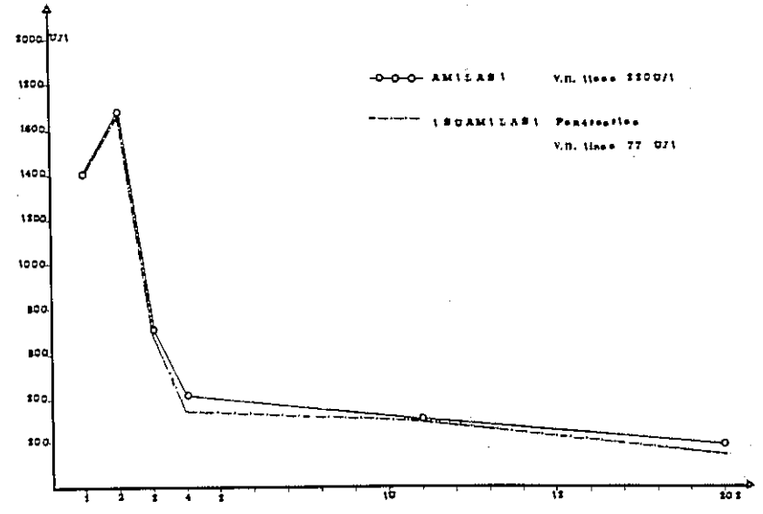
I valori rimanevano elevati per un periodo più lungo infatti dopo 15 giorni risultavano ancora raddoppiati (Tab. n. 7).

La Isoamilasi aumentava (Tab. n. 8) parallelamente all'Amilasi in tutti i casi ma, rispetto a quest'ultima, rimaneva in percentuale alta per un periodo più lungo (oltre 20 giorni).

TAB. 7



TAB. 8

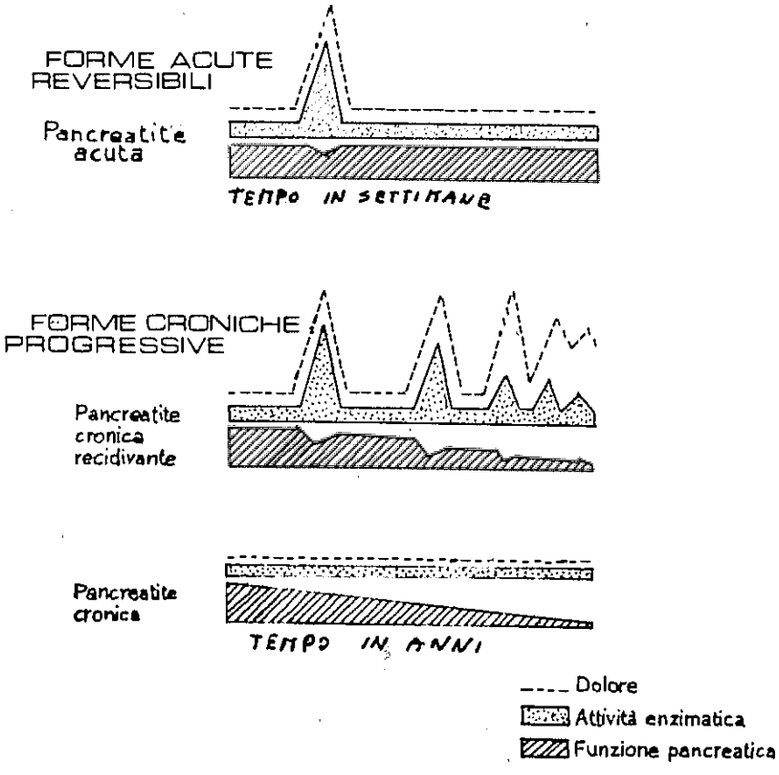


La maggiore permanenza nel siero sia della Lipasi che della Iso P ha consentito di riconoscere la malattia anche in pazienti che non si sono presentati all'esame i primi giorni dopo l'attacco acuto ed ha permesso, inoltre, un più valido controllo del decorso.

L'aumento imponente dei tre parametri enzimatici considerati nel siero si è visto che non è proporzionale alla gravità ed alla estensione della lesione pancreatica ma, piuttosto, è da mettersi in rapporto con la facilità con cui questi enzimi, passati dalle cellule nel tessuto interstiziale o versati nella cavità addominale, vengono assorbiti in circolo.

Nel II° gruppo (tab. n. 9) di pazienti i livelli di Iso P e della Lipasi erano nella norma, mentre i valori dell'Amilasi totale erano lievemente aumentati (si passava da 220 U/I a valori di circa 250-260 U/I in quasi tutti i casi).

TAB. 9

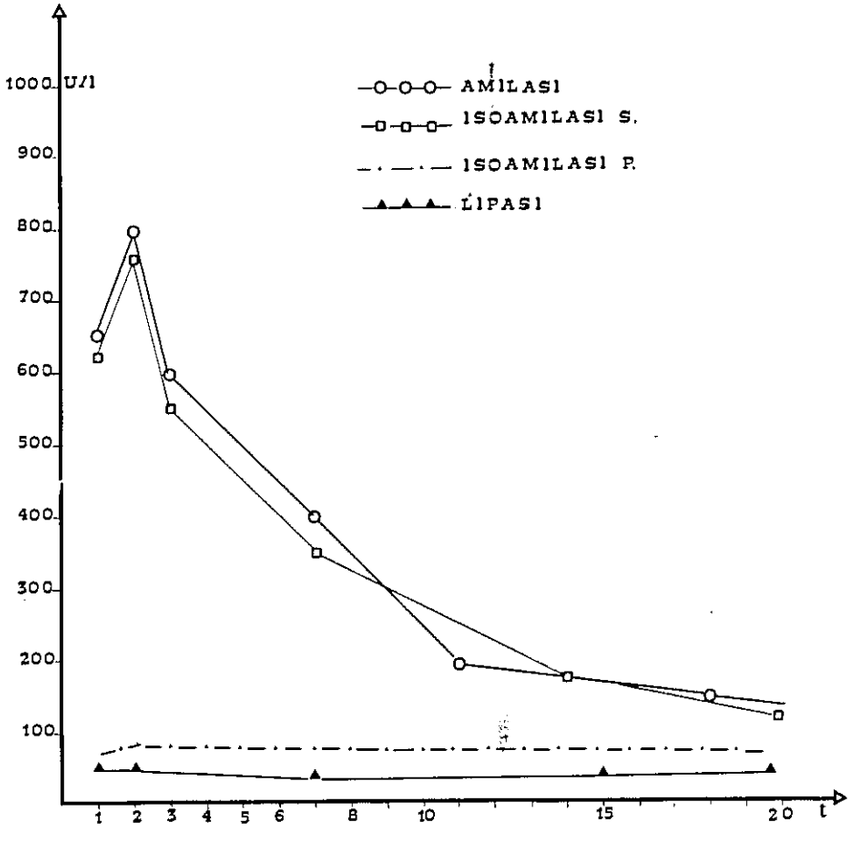


Si è invece riscontrato in un caso di P.C. recidivante un aumento significativo di tutti i parametri dosati limitatamente alle poussèes acute delle recidive.

La Lipasi aveva un caratteristico andamento ondulatorio sui valori medio-bassi durante tutto il decorso.

Nella III° gruppo (Tab. n. 10) sono stati esaminati due pazienti con sospetta parotite epidemica in cui clinicamente si sospettava un risentimento pancreatico.

TAB. 10



In questi due casi l'Amilasi totale è risultata aumentata di circa quattro volte il V.N. mentre la Isoamilasi P rimaneva nella norma; l'Iso S era aumentata di circa otto volte i valori normali; la Lipasi risultava nella norma.

Si è quindi concluso che non c'era nessun risentimento pancreatico essendo l'aumento dell'Amilasi totale dovuto alla sola frazione S dell'Amilasi.

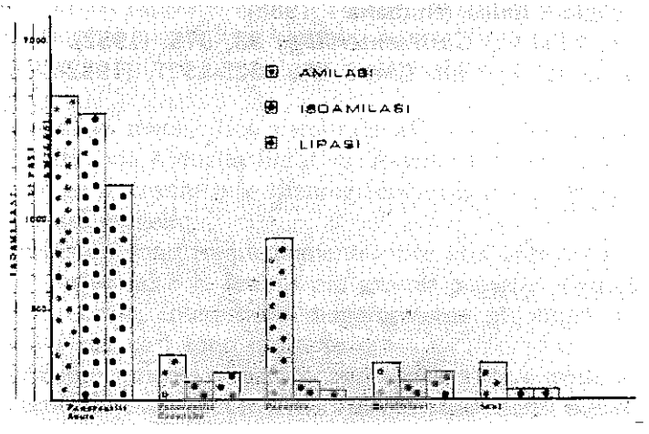
Nel IV° gruppo in poco più di sei casi pari allo 0,9% abbiamo riscontrato un aumento dell'Amilasi e della Lipasi di circa il 10%; la Iso P si è mantenuta nella norma in tre casi.

Nel V° gruppo dei soggetti sani di controllo i valori dei tre parametri enzimatici sono risultati tutti nella norma.

Quando su esposto viene riassunto nella (Tab. n. 11) che meglio mette in evidenza l'andamento dei valori dei tre parametri enzimatici da noi considerati:

- nella P.A. abbiamo un aumento di tutti e tre i parametri in maniera quasi parallela (si tenga presente che i valori di partenza sono diversi);
- nella P.C. i valori dell'Amilasi totale sono poco più alti rispetto ai V.N.; ai valori della Lipasi e della Iso P sono rimasti nella norma;
- nella parotite epidemica l'aumento dell'Amilasi totale non è seguito da aumento della Iso P, ciò ha permesso di escludere un danno secondario pancreatico mentre la Lipasi in questi due casi è risultata nella norma;
- nella colelitiasi l'Amilasi Totale e la Lipasi sono aumentate di circa il 10% rispetto ai V.N., la Iso P non ha subito variazioni; nei soggetti sani di controllo non è stato evidenziato nessun aumento dei tre parametri.

TAB. 11



CONCLUSIONI

Lo scopo di questo lavoro è stato la verifica della utilità diagnostica del dosaggio di Amilasi totale, Lipasi, Isoamilasi P ed S nelle affezioni pancreatiche.

E stato concluso, alla luce dei dati ottenuti, che il dosaggio dei tre enzimi pancreatici è risultato dirimente nella diagnostica di un eventuale interessamento pancreatico e di conferma nei casi già accertati.

Lo studio condotto dagli autori, ha confermato l'opinione secondo la quale Lipasi e P-Amilasi sono maggiormente organo-specifiche rispetto all'Amilasi totale; sono quindi da ritenere i parametri di elezione nella diagnosi delle affezioni pancreatiche.

È emerso, infine, da questo studio il valore diagnostico dello Iso P quale test di conferma e di certezza nella patologia pancreatica specie alla luce delle oggettive difficoltà ad impiegare altri test nella diagnosi delle affezioni pancreatiche.

BIBLIOGRAFIA

1. F. Pavesi et al., *La ricerca*, 14, 443-449, (1984).
2. M. D. O'Donnel et al., *Bioch. Biophys-Acta*, 422, 159-169, (1976).
3. W. B. Salt et al., *Medicine* 55, 269-289, (1976).
4. Lorenz K., *J. Clin. Chem. Clin. Bioch* 21, 463, (1984).
5. Satamura S., et al., *Clin. Chem. Acta* 138, 21 (1984).
6. J. Edward Berck; *Clin. Bioch.* 12, (1979).
7. Rittotti P. et. al., *Atti 7° Congresso Nazionale della Società Italiana di Enzimologia Clinica* (Numana - 1985).
8. Levitt M.D., Ellis C., *Gastroenterology* 83, 378, (1982).
9. W. Y. Huang et al., *Clin. Chem.* 28, 1525-1527, (1982).

G. NACCI
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale «S. Carlo» - Potenza
Servizio di Neuroradiologia

UTILITÀ DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA NELLO STUDIO DELLE METASTASI CEREBRALI

Subito dopo l'introduzione della Tomografia Computerizzata (T.C.) fu evidente che questa tecnica era un metodo sicuro ed utile per la diagnosi di metastasi cerebrali.

Le metastasi rappresentano il 10-30% di tutti i tumori intracranici, e studi autoptici su adulti e bambini hanno dimostrato che i portatori di neoplasie primitive presentano metastasi cerebrali in circa il 18% dei casi.

Il fenomeno metastatico cerebrale avviene principalmente per via ematica; altra via è quella linfatica. A volte l'embolo tumorale all'inizio coinvolge il cranio o le meningi e successivamente si estende alla superficie del cervello.

Le metastasi sono frequentemente viste alla giunzione fra sostanza bianca e corteccia, e le lesioni più grandi possono raggiungere la superficie cerebrale; interessano maggiormente gli emisferi cerebrali e nel 60-70% dei casi sono multiple.

Macroscopicamente appaiono ben circoscritte e possono presentare necrosi centralmente. Macroscopicamente sono molto meno circoscritte

di ciò che l'apparenza macroscopica suggerisce. Alla periferia di una metastasi vi è gliosi reattiva o proliferazione di astrociti. Edema massivo è spesso osservato anche per metastasi piccole.

Le metastasi necrotiche possono piú facilmente rompersi nei ventricoli o nello spazio subaracnoideo, e quindi cellule neoplastiche risultano diffuse nel liquido cerebrospinale. Al momento della rottura vi possono essere sintomi simili ad uno stroke, a volte associati con segni di irritazione meningea.

Le metastasi cerebrali accadono in ogni età; in circa il 75% dei casi si riscontrano in pazienti con età fra i 41 e 70 anni. Sono lievemente più frequenti nel sesso maschile, mentre l'età di insorgenza è inferiore nelle donne rispetto agli uomini.

La sede del tumore primitivo che ha dato luogo al fenomeno metastatico cerebrale è rappresentata in ordine di frequenza, dal polmone, dalla mammella, dal rene, dall'apparato digerente e, con valori percentualmente nettamente inferiori dagli altri organi. L'origine delle metastasi cerebrali rimane sconosciuta nel 20% dei casi anche dopo l'intero iter diagnostico. Nell'infanzia i più comuni tumori primitivi che danno metastasi cerebrali sono: il neuroblastoma, il rabdomiosarcoma embrionale, ed il tumore di Wilms.

Il quadro clinico più frequentemente insorge gradualmente ed evolve progressivamente. È caratterizzato da cefalea intensa, rallentamento psicomotorio, modificazioni dell'umore, disturbi neurologici focali (emiparesi, afasia). Una crisi epilettica è l'evento premonitore in circa il 15% dei casi. Il quadro clinico può però esplodere acutamente e talvolta anche in maniera apoplettiforme (emorragia cerebrale).

DIAGNOSI DELLE METASTASI CEREBRALI

La diagnosi delle metastasi cerebrali, oltre che sul quadro clinico, si basa su vari esami strumentali fra cui ricordiamo la Tomografia Computerizzata (T.C.) senza e con somministrazione e.v. di mezzo di contrasto, la Scintigrafia Cerebrale, la Pneumoencefalografia, l'Angiografia Cerebrale e la Risonanza Magnetica Nucleare (N.M.R.).

La Tomografia Computerizzata ormai da più di 10 anni permette di evidenziare con precisione i processi espansivi endocranici. In particolare è molto utile nella diagnosi delle metastasi cerebrali multiple in cui risulta l'esame definitivo (fig. 1). Le caratteristiche tomodensiotometriche di queste lesioni sono state descritte in vari studi, ma non si

è ancora giunti ad una diretta correlazione fra i tipi istologici e i dati tomodensitometrici. Infatti uno stesso tumore può dare quadri T.C. cerebrali di metastasi completamente differenti fra loro; ed a volte nello stesso paziente si rilevano caratteristiche T.C. differenti fra i vari noduli metastatici, in quanto lesioni di dimensioni differenti possono essere presenti al momento dello studio tomodensitometrico (Fig. 2).

FIG. 1 - PRESENZA DI DUE METASTASI ROTONDEGGIANTI ED IPERDENSE, CIRCONDATE DA INTENSO EDEMA. LA PAZIENTE PRESENTAVA UN CARCINOMA MAMMARIO.

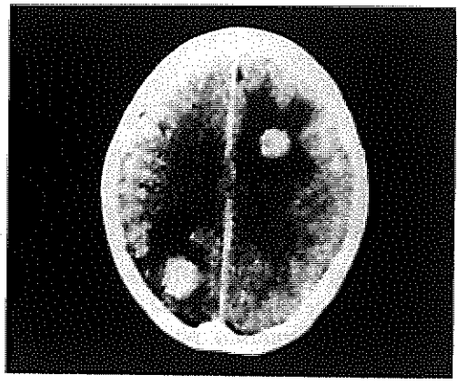
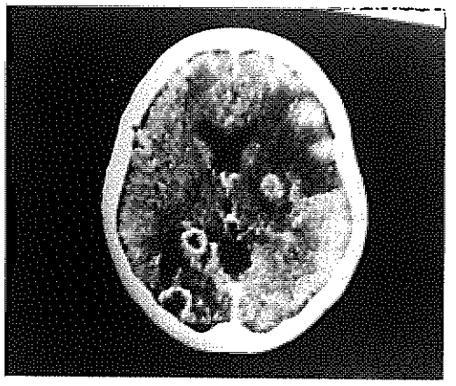


FIG. 2 - METASTASI MULTIPLE DA CARCINOMA POLMONARE, IN PARTE IPERDENSE ED IN PARTE IPODENSE CON CERCINE IPERDENSO.



Generalmente, prima della somministrazione di mezzo di contrasto, sono prevalentemente ipodense le lesioni secondarie a localizzazioni tumorali polmonari, mammarie, renali; mentre quelle provenienti dal melanoma, dal corionepitelioma e dal carcinoma del colon sono più frequentemente iperdense.

La somministrazione di mezzo di contrasto determina spesso una impregnazione del nodulo tumorale comunemente circondato da un'ampia regione di bassa densità riferibile simile ad un cerchio, che può essere visto nella metastasi, è minimamente dovuto ad opacizzazione del tessuto cerebrale peritumorale immediatamente vicino. Comunque, la maggior parte dei ricercatori considerano tale cerchio parte stessa del tumore. La metastasi può presentare una zona di mancata impregnazione se vi è necrosi.

La diagnosi differenziale fra metastasi multiple ed ascessi multipli si basa soprattutto sui dati clinici e sullo studio angiografico che, in caso di metastasi vascolarizzate, mostrerà più circoli patologici. In caso di metastasi unica l'immagine tomodensiometrica è spesso sovrapponibile a quella del glioblastoma e dell'ascesso. (Fig. 3a). Una spessa parete o una nodularità della parete suggerisce più il tumore gliale. La diagnosi differenziale si basa sulla storia clinica e su altre indagini strumentali volte a riconoscere la presenza di un tumore primitivo in altra sede. La *Risonanza Magnetica Nucleare*, per la sua più elevata definizione, potrà escludere la presenza di ulteriori localizzazioni secondarie. Se la lesione è vascolarizzata, l'*Angiografia Cerebrale* potrà ulteriormente permettere una diagnosi differenziale fra le tre patologie sospettate. Infatti deporrà per metastasi la presenza di una sottile rete di vasi neoformati, o di un blush tumorale omogeneo che diviene progressivamente piú intenso, senza l'identificazione di singoli vasi nel suo interno o di vasi nutritizi meningei. (Fig. 3b).

La presenza di una debole macchia circolare omogenea, con zona centrale avascolare, visibile maggiormente nella fase capillaro-venosa, escluderà la presenza del glioblastoma. Infine, se saranno evidenziati vasi irregolari con ingrandimenti aneurismatici e shunts arterovenosi la diagnosi a favore della metastasi rispetto al glioblastoma si baserà sui seguenti punti:

1) drenaggio venoso attraverso vene corticali;
2) un solo vaso nutritivo;
3) eccessivo effetto massa dovuto all'intenso edema che circonda le lesioni metastatiche.

FIG. 3a -METASTASI UNICA DA CARCINOMA RENALE. STUDIO TOMODENSITOMETRICO ED ANGIOGRAFICO.

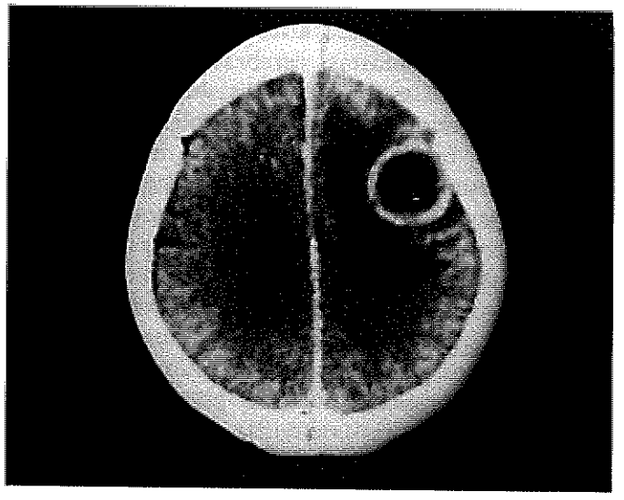
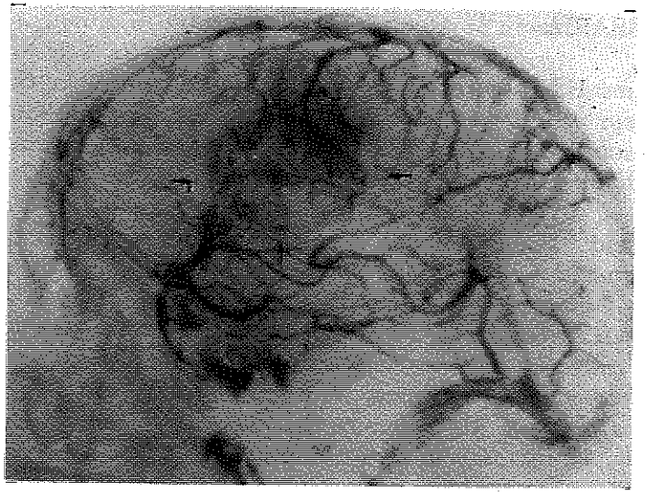


FIG. 3b -



CONCLUSIONI

La Tomografia Computerizzata attualmente rappresenta l'esame di scelta per lo studio delle metastasi cerebrali. Infatti, specialmente dopo la somministrazione di mezzo di contrasto, difficilmente queste lesioni non vengono evidenziate, anche se piccole; inoltre l'edema che le accompagna è sempre ben visibile con questa indagine.

Gli studi con Pneumoencefalografia e Scintigrafia Cerebrale sono stati largamente superati da questa metodica.

L'Angiografia Cerebrale rappresenta spesso un criterio differenziale verso l'ascesso e il glioblastoma.

Fino ad oggi non vi sono significative differenze diagnostiche fra T.C. e Risonanza Magnetica Nucleare nello studio delle metastasi cerebrali. Tuttavia il prossimo uso di mezzo di contrasto e.v. nel campo della Risonanza fa presupporre una sua più precisa definizione diagnostica e forse istologica, con possibilità di risalire più facilmente al tumore primitivo, permettendo un più rapido intervento radioterapico, chemioterapico o, in caso di metastasi unica facilmente aggregabile, chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrams H.L., Spiro R., Goldstein N.: *Metastases in Carcinoma, analisys of 100 autopsied cases.* Cancer, 3, 74-85, 1950.
2. Aronson S.M., Garcia V.H., Aronson B.E.: *Metastatic neoplasm of the Brain: Their frequency in relation to age.* Cancer 17, 558-565, 1964
3. Bardfeld P.A., Passalaqua A.M., Braunstein P.: *A comparison of radionuclide scanning and computed tomography in metastatic lesion of the brain.* J. Comput Assist Tomogr. 1; 315-318, 1977.
4. Beker H., Norman D., Boyd D.P.: *Computed tomography in detecting calvarial metastases: a comparison with skull radiography and radionuclide scanning.* Neuroradiology 16; 504-505, 1978.
5. Chiras J. Gueye M., Salomon G.: *The role of computerized tomography in the diagnosis of cerebral metastases.* J. neuroradiology 5, 333-349, 1978.
6. Constant P., Renou A.M., Caille A.M.: *Cerebral metastasis: a study of computerized tomography.* Comut Tomogr. 1; 87-94, 1977.
7. Deck M.D.F., Messina A.V., Sackett J.F.: *Computed tomography* in metastatic disease of the brain. Radiology 119; 115-120, Apr. 1976.
8. Enzmann D.R., Kramer R., Normann D.: *Malignant melanoma metastatic to the central nervous system.* Radiology 127; 177-180, Apr. 1978.
9. Gildersleeve N.Jr., Koo A.H., Mc Donald C.J.: *Metastatic tumor presenting as intracerebral hemorrhage.* Radiology 124; 109-112, 1977.
10. Hilal S.K., Chang C.H.: *Specificity of computed tomography in the diagnosis of supratentorial neoplasms.* Neuroradiology 16; 537-539, 1978.
11. Kido D.K., Gould R., Taati F.: *Comparative sensitivity of CT scans, radiographs and radionuclide bone scans in defecting metastatic calvarial lesions.* Radiology 128; 371-375, Aug. 1978.
12. Potts G.D., Abbott G.F., Von Sneideren Jr.: *National Cancer Institute Study: evalution of computed tomography in the diagnosis of intracranial neoplasms.* III metastatic tumors. Radiology, 136, 657-664, 1980.
13. Ruscalleda J., Lopez-Pausa S., Guardia E.: *Clinical symptomatology and computerized topomography in brain metastates.* Comput. Tomogr. 2; 69-77, 1978.
14. Stevens E.A., Normann D., Kramer R.A.: *Computed tomographic brain scanning in intraparenchymal pyogenic abscesses.* AJR 130; 111-114, Jan 1978.
15. Vannucci R.C., Baten M.: *Cerebral metastatic disease in childhood.* Neurology 24; 981-985, Oct. 1974.

G. NACCI
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale «S. Carlo» - Potenza
Servizio di Neuroradiologia

DIAGNOSTICA NEURORADIOLOGICA DELLE MALFORMAZIONI ARTEROVENOSE CEREBRALI

Le Malformazioni Artero-venose (M.A.V.) Cerebrali sono costituite da raggruppamenti di vasi malformati di origine congenita, nutriti e drenati da arterie e vene dilatate e tortuose.

La loro incidenza nella popolazione è dello 0,14%.

Possono riscontrarsi in tutte le varie regioni del Sistema Nervoso Centrale, in genere localizzate superficialmente (Corteccia e zone sottocorticali) in continuità con le Leptomeningi. Se ne osservano però anche in pieno parenchima cerebrale.

Alla base della loro origine vi è un difetto di sviluppo del letto capillare fra sistema arterioso e venoso; ciò comporta un più elevato flusso ematico e quindi una ipertrofia dei vasi afferenti ed efferenti.

Le malformazioni Artero-Venose Cerebrali sono state classificate da un punto di vista istologico, anatomo-funzionale, topografico-radiologico e neuroradiologico. La classificazione più conosciuta è quella neuroradiologica di Newton riportata nella tabella 1.

TAB. I - CLASSIFICAZIONE NEURORADIOLOGICA SECONDO NEWTON (1974).

MAV Piali: Afferenze provenienti da arterie cerebrali o cerebellari.
MAV Miste (Piali e Durali): Afferenze provenienti da vasi cerebrali e meningei.
MAV Durali: Afferenze provenienti da vasi meningei

La presenza di un angioma cerebrale, specie se di grosse dimensioni, determina effetti sia sul parenchima cerebrale che sulla circolazione sistemica. L'effetto sulla circolazione sistemica è più evidente nella prima infanzia in cui l'eccessivo ritorno venoso provoca cardiomegalia e scompenso cardiaco. Nei giovani e negli adulti invece sono più evidenti i fenomeni di «furto» ematico nel territorio parenchimale adiacente all'angioma o i fenomeni compressivi.

Le MAV possono essere scoperte accidentalmente durante accertamenti per altri problemi, o perchè il paziente può presentare una varietà di sintomi: più comunemente emorragia, vertigini, crisi epilettiche, cefalea o deficit neurologici di vario tipo e grado. Tutti i gruppi di età ne sono affetti, ma i pazienti presentano più facilmente i sintomi durante la terza o quarta decade di vita, e l'80% dovrebbe aver presentato alcuni sintomi entro i primi 50 anni. L'emorragia intracerebrale è la più comune e la più catastrofica complicazione. Il rischio di sanguinamento è stato stimato essere del 2%-3% per anno nei casi non trattati, e ciascun episodio emorragico comporta un 10% di rischio di morte e un 30% di rischio di morbilità. Chiaramente una precoce diagnosi è imperativa nel trattamento di questi pazienti.

COME DIAGNOSTICARE UNA MAV CEREBRALE

I presidi neuroradiologici che permettono di effettuare una diagnosi sicura di MAV cerebrale sono rappresentati dalla Tomografia Computerizzata (T.C.), dalla Risonanza Magnetica Nucleare (N.M.R.) e dall'Angiografia Cerebrale.

T.C.: Il riconoscimento di una MAV con la Tomografia Computerizzata dipende essenzialmente dalle sue dimensioni. Solo in caso di angioma piccolissimo l'indagine può risultare negativa. In genere la lesione è direttamente rilevabile per la presenza di trombi, calcificazioni, gliosi reattive, e per il suo alto contenuto di sangue.

La diagnosi è sempre facile dopo somministrazione di mezzo di contrasto per l'aspetto vermicolare che assume la lesione con immagini che evocano la presenza di vasi (Fig. 1a, b; Fig. 2a)

FIG. 1a 1b

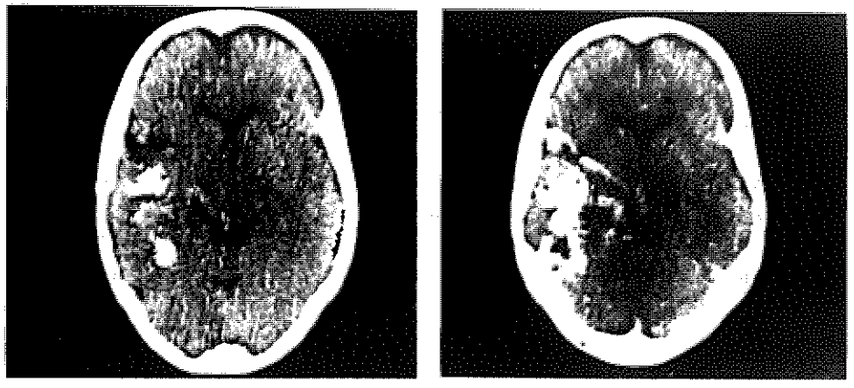
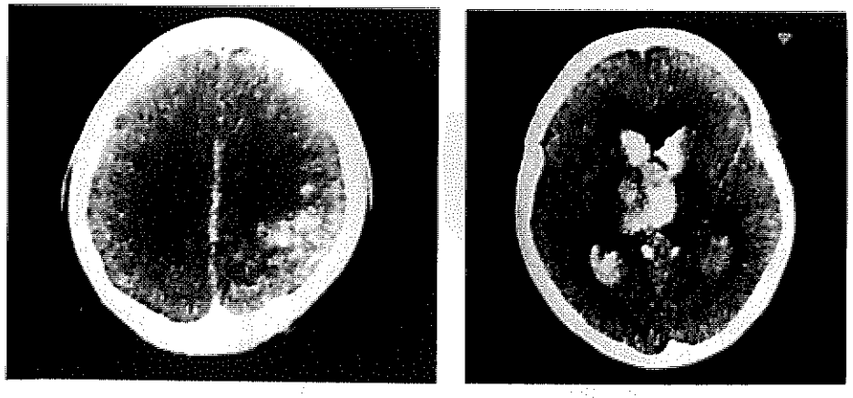


FIG. 2a 4a



L'importanza dell'esame è data dalla possibilità di poter segnalare la malformazione con la sua eventuale componente edematosa, e stabilire i suoi rapporti con le strutture encefaliche e con il sistema ventricolare. Oltre alle dimensioni e alla sede l'esame ci indica eventuali alterazioni cerebrali associate quali l'atrofia e l'emorragia. Rispetto alla N.M.R. ha una maggiore sensibilità nel rilevare piccole calcificazioni che a volte rappresentano la sola testimonianza di una MAV. Le limitaizoni diagnostiche delle scansioni T.C. sono quelle dell'esame delle

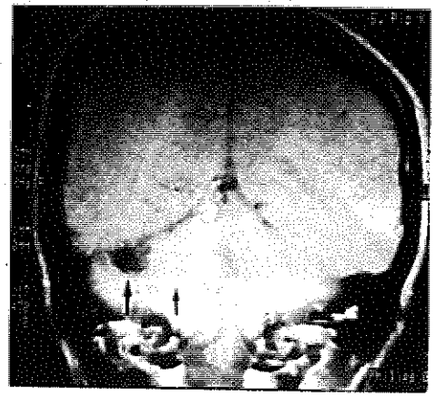
MAV durali, perchè produce spesso risultati falsi-negativi per lesioni sottotentoriali oscurate da artefatti dovuti alla maggiore densità dell'osso a livello della base cranica. Tuttavia le caratteristiche positive superano di molto queste limitazioni, e in genere la T.C. è il metodo di scelta per studiare pazienti con sintomi di cefalea, emorragia, crisi epilettiche o deficit neurologici.

N.M.R.: Questa metodica, anche se di recente introduzione, ha già mostrato di essere molto utile nel rilevare angiomi anche di piccole dimensioni, e meglio della T.C. rivela la sofferenza ischemica del parenchima cerebrale circostante la MAV.

L'alto flusso ematico a livello della lesione non permette una emissione di segnale, per cui i vasi patologici appaiono neri rispetto al grigio del parenchima cerebrale.

La Risonanza Magnetica Nucleare risulta particolarmente utile in caso di emorragia da rottura di MAV, in quanto l'alto segnale provocato dall'ematoma perilesionale, che appare bianco, ben si contrasta con l'angioma che appare scuro. Ciò permette di diagnosticare subito una emorragia da rottura di malformazioni vascolari (Fig. 3).

FIG. 3



Meglio della T.C. la N.M.R. evidenzia la forma serpiginosa dei vasi e le MAV a livello della fossa cranica posteriore, per la completa assenza di artefatti ossei. Grandi tumori vascolarizzati, come il Glioblastoma Multiforme per esempio, appaiono distintamente

differenti dalle MAV alla N.M.R., e non sono un problema di diagnosi differenziale.

Infatti grandi vasi possono essere visti nell'ambito del tumore, ma la massa neoplastica è sempre la componente predominante e non vi può essere confusione con una MAV.

ANGIOGRAFIA CEREBRALE: Rappresenta l'esame di scelta nello studio delle MAV cerebrali. Oltre la sede e le dimensioni permette di rilevare con precisione i vasi arteriosi nutritizi e le vene di drenaggio, rendendo possibile un perfetto studio anatomico ed emodinamico della MAV, il che è della massima importanza per un appropriato trattamento chirurgico (Fig. 1c, d; Fig. 2b, c, d; Fig. 4b, c, d).

FIG. 1c 1d

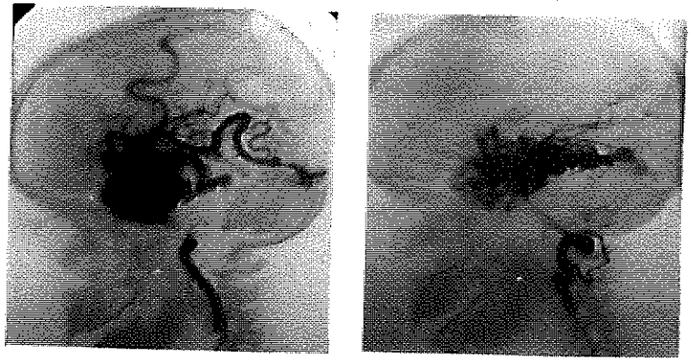


FIG. 2b 2c

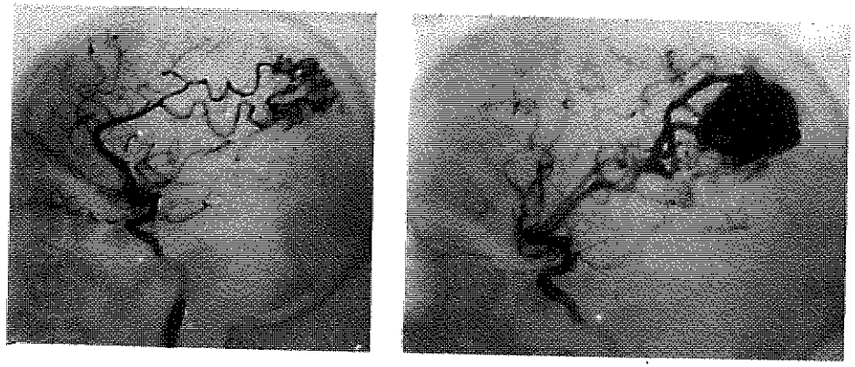
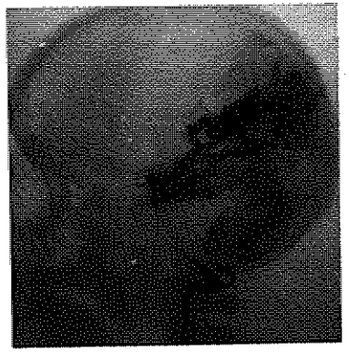
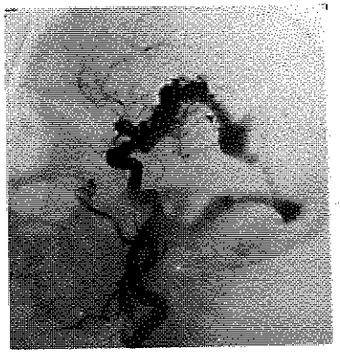


FIG. 2d



4b

FIG. 4c



4d

Un tecnica ed una metodica irreprensibili sono la base fondamentale di questa indagine per poter ottenere tutti i dati necessari per l'eventuale terapia e per evitare di dover ripetere un esame che rimane pur sempre invasivo nonostante la possibilità di eseguirlo con apparecchiature digitali. L'esame è eseguito preferibilmente mediante cateterismo per via femorale, con ripresa dei radiogrammi in seriografia rapida e nelle varie proiezioni. La completa valutazione della MAV richiede un'Angiografia Selettiva

delle due arterie Carotidi Interne e di almeno un'arteria Vertebrale. Lo studio selettivo dell'arteria Carotide Esterna può anche essere richiesto per dimostrare altre arterie nutritizie che possono rimanere nascoste negli angiogrammi dell'arteria Carotide Interna, in particolare nelle MAV della base del cervello se lo studio della Carotide Interna mostra arterie nutritizie dal tronco meningo-ipofisario ipertrofico.

L'Angiografia Selettiva ha reso possibile l'Embolizzazione tramite catetere di molte MAV, in particolare di quelle profondamente indovate nel parenchima cerebrale, e quindi chirurgicamente inoperabili. Altre volte l'Embolizzazione può essere utile come intervento preparatorio all'aggressione chirurgica vera e propria.

Arterie dilatate, vasi patologici e vene di drenaggio precoci sono viste non solo in MAV ma anche in gliomi maligni e qualche metastasi. Vi sono però alcuni criteri diagnostici differenziali sia angiografici che T.C. e di N.M.R. che, uniti alla storia clinica, generalmente permettono una diagnosi definitiva.

CONCLUSIONI

L'iter diagnostico in pazienti con sospetto di Malformazione Arterovenosa Cerebrale è basato sullo studio T.C. senza e con somministrazione di mezzo di contrasto e/o sullo studio N.M.R.. Queste metodiche sono approssimativamente equivalenti per la valutazione di una MAV, e permettono quasi sempre di diagnosticare o sospettare la loro presenza. L'Angiografia Cerebrale confermerà la diagnosi e darà notizie utili per poter attuare una terapia chirurgica e/o di Embolizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Axel L.: *Blood flow effects in magnetic resonance imaging.* AJR 143: 1157-1166, 1984.
2. Bydder G. M., Steiner R. E., Young I. R.: Clinical NMR imaging of the brain: 140 cases. AJR 139: 215-236, 1982.
3. Bradley W. G., Waluch V., Lai K.: *The appearance of rapidly flowing blood on magnetic resonance images.* AJR 143: 1167-1174, 1984.
4. Crooks L. E., Mill C. M., Davis P. L.: *Visualization of cerebrale*

and vascular abnormalities by NMR imaging: the effects of imaging parameters on contrast. Radiology 144: 843-852, 1982.
5. Cromwell D. L., Harris A. B.: *Treatment of cerebral arteriovenous malformations. A combined Neurosurgical and Neuroradiological approach.* J. Neurosurg. 52: 705-708, 1980.
6. Debrun G., Vinuela F., Fox A., Drake Ch. G.: *Embolisation of cerebral arteriovenous malformation with bucrylate.* J.Neurosurg. 56: 615-627, 1982.
7. Graf C. J., Perret G. E., Turner J. C.: *Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history.* J. Neurosurg. 58: 331-337, 1983.
8. Herfkens R. J, Higgins C. B., Hricak H.: *Nuclear magnetic resonance imaging of the cardiovascular system: normal and pathologic findings.* Radiology 147: 749-759, 1983.
9. Kendall E., Claveria L. E.: *The use of computer axial tomography for the diagnosis and management of intrecranial angiomas.* Neuroradiology 12: 141-160, 1976.
10. Knudson M. R. P., Alden L. C. E.: *Symptomatic arteriovenous malformation in infants less than 6 months of age.* Pediatrics 64: 238-241, 1979.
11. Kucharczyk W., Lemme-Pleghos L., Uske A.: *Intracranial vascular malformations: MR and CT imaging.* Radiology 156: 383-389, 1985.
12. Leblanc R., Ethier R., Little J. R.: *Computerized tomography findings in arteriovenous malformation of the brain.* Neurosurg. 51: 765-772, 1979.
13. Leussenhop A. J., Rosa L.: *Cerebral arteriovenous malformations: indications for and results of surgery, and the role of intravascular techniques.* J. Neurosurg. 60: 14-22, 1984.
14. Martelli A., Scotti G., Harwood-Nash D. C.: *Aneurysms of the vein of Galen in children: CT and Angiographic correlations.* Neuroradiology 20: 123-133, 1980.
15. Michelsen W.: *Natural history and pathophysilogy of arteriovenous malformations.* Clin. Neurosurg. 26: 307-313, 1979.
16. Nornes H., Grip. A.:*Hemodynamic aspects of cerebral arteriovenous malfomations.* J. Neurosurg. 53: 456-464, 1980.
17. Terbrugge K. G., Scotti G., Ethier R.: *Computed tomography in intracranial arteriovenous malformations.* Radiology 122: 703-705, 1977.
18. Worthington B. S., Kean D. M., Hawkes R. C.: *NMR imaging in the recognition of giant intracranial aneurysms.* AJNR 4: 835-836, 1983.

19. Young I. R., Bydder G. M., Hall A. S.: *NMR imaging in the diagnosis and managemente of intracranial angiomas.* AJNR 4: 837-838, 1983.
20. Young I. R., Burl M., Clarke G. J.: *Magnetic resonance properties of hydrogen: imaging the posterior fossa.* AJR 137: 895-901, 1981.

48° Convegno

Melfi
4 maggio 1986

SALUTO DEL PRESIDENTE

Colleghi,
a distanza di diversi anni la Società Lucana di Medicina e Chirurgia ritorna nella prestigiosa ed antica città di Melfi per dar vita al 48° Convegno scientifico.

Porgo a tutti i presenti il mio più cordiale saluto ed un doveroso ringraziamento ai vari Enti (Dipartimento Sicurezza Sociale della Regione Basilicata - Comune di Melfi) ed alla Casa Farmaceutica Menarini per la collaborazione offerta per la migliore realizzazione di questa riunione scientifica.

Sono, peraltro, particolarmente grato al collega dottor Lavalle il quale si è fatto carico e - lodevolmente - di tutta la organizzazione del Convegno.

Non voglio ulteriormente dilungarmi nei convenevoli considerato il nutrito programma delle comunicazioni che vedo tutte interessanti, stimolanti e di notevole impegno a testimonianza del proficuo e continuo aggiornamento professionale, prerogativa della nostra Società Scientifica.

Pertanto io darei la parola ad un collega il cui nome è legato a fondo alla nascita ed all'incremento della cardiochirurgia in Basilicata: il dottor Ugo Tesler il quale terrà all'uditorio una lettura sulla «Patologia della aorta toracica».

UGO FILIPPO TESLER
Primario Divisione di Chirurgia Cardiovascolare
Ospedale S. Carlo di Potenza

LETTURA

LA PATOLOGIA DELL'AORTA TORACICA

Il trattamento delle affezioni dell'aorta toracica rappresenta uno dei capitoli di maggiore importanza nel campo della chirurgia cardiovascolare sia per la relativa frequenza di questa patologia, sia per l'interesse suscitato dalle soluzioni di ordine tecnico che esse impongono per la loro correzione.

Vengono qui presentati diversi tipi di affezioni della aorta toracica operati presso la Divisione di Chirurgia Cardiovascolare dell'Ospedale San Carlo di Potenza (Tab. 1): di questi verranno esaminati e discussi gli aspetti di tecnica chirurgica ed i risultati conseguiti, raffrontandoli ai dati desunti dalla Letteratura.

TAB. 1 - PATOLOGIA DELL'ORTA TORACICA - CASISTICA

Aneurismi dell'aorta ascendente e valvulopatia aortica	11
Ectasia annulo-aortica	17
Aneurismi dissecanti	40
Coartazione aortica	38
Sindrome della coartazione nell'infanzia	26
Finestra aorto-polmonare	4
Ipoplasia della radice aortica	9
Totale	145

1. Aneurismi dell'aorta ascendente associati a valvulopatia aortica.

Questo gruppo, comprendente 11 pazienti, è caratterizzato dalla presenza di un aneurisma dell'aorta ascendente ad eziologia degenerativa associato ad una lesione della valvola aortica; in questi pazienti la correzione è stata realizzata mediante la sostituzione della valvola aortica e l'esecuzione di un intervento riparativo dell'aorta ascendente (Tab. II).

TAB. II - ANEURISMI DELL'AORTA ASCENDENTE ASSOCIATI A VALVULOPATIA AORTICA

Sesso: M = 10 - F = 1 Età media: 51 anni

Patologia valvolare associata	
Insufficienza Aortica	4
Stenosi Aortica	6
Stenosi Aortica, Stenosi Mitralica	1
Totale	11
Interventi sull'Aorta	
Plastica dell'Aorta Ascendente	2
Plastica dell'Aorta Ascendente e Rinforzo	4
Sostituzione dell'Aorta Ascendente con protesi	4
Sostituzione in blocco Aorta-Valvola aortica	1
Totale	11
Interventi Associati	
Sostituzione valvolare aortica	9
Sostituzione valvolare Aortica e Mitralica	1
Sostituzione in blocco Aorta e Valvola Aortica	1
Totale	11
Risultati Mortalità 1 (10%)	

Quest'ultimo intervento è consistito, in sei casi, in una plastica riduttiva dell'aorta realizzata mediante escissione di un segmento della parete del vaso e nella sua sintesi con varie tecniche di rinforzo. In tre casi, dopo sostituzione della valvola aortica secondo la tecnica usuale, si è proceduto alla escissione di un tratto di aorta ascendente sino a livello dell'origine del tronco anonimo e all'impianto di una protesi tubulare di Dacron in sede sopracoronarica, secondo la tecnica descritta originariamente da Cooley e De Bakey (10). Tale tecnica, che prevede la conservazione dei seni di Valsava, è indicata quando non si riconosce una potenzialità di evoluzione aneurismatica del tessuto aortico residuo. In un ulteriore paziente l'aorta ascendente è stata rinforzata impiantando al suo interno una protesi tubulare di Dacron con la tecnica

dell'inclusione. Nell'ultimo paziente di questo gruppo si è proceduto alla sostituzione in blocco di valvola aortica e aorta ascendente con la tecnica di Bentall-De Bono (5).

La mortalità ospedaliera riscontrata in questo gruppo consiste di un solo decesso avvenuto in un paziente affetto da stenosi mitralica e aortica calcifiche, cardiopatia ischemica e aneurisma degenerativo dell'aorta ascendente, sottoposto a sostituzione di ambedue le valvole, resezione dell'aorta ascendente, impianto di protesi tubulare di Dacron e duplice by-pass aorto-coronarico con anastomosi prossimale sulla protesi tibulare. Non si sono invece osservate nè mortalità nè significative complicanze a distanza.

2. Ectasia annulo-aortica.

Nell'ectasia annulo-aortica (Tab. III), si osserva una dilatazione aneurismatica dell'aorta ascendente che coinvolge i seni di Valsava e si estende fino all'origine del tronco anonimo dove termina bruscamente: essa è accompagnata da insufficienza valvolare aortica. Quest'ultima, caratteristicamente, è conseguente alla dilatazione del tratto iniziale dell'aorta ascendente, che si manifesta su base distrofico-degenerativa. Tale quadro patologico si presenta frequentemente, ma non esclusivamente, nei pazienti portatori di sindromi congenite del connettivo e, in particolare, della sindrome di Marfan. La base istologica dell'affezione è la medionecrosi cistica (22).

TAB. III - ECTASIA ANNULO-AORTICA

Sesso: M = 16 F = 1 **Età:** 20-63 anni (M 46)
Recidive: 2 **S. Congenite del Connettivo:** 8

Interventi:	
SVA, Plastica Aorta Ascendente	1
SVA, SVM, Plastica Aorta Ascendente	1
Bentall-De Bono	13
Bentall-De Bono-Cabrol	2
Totale	17
Risultati	
Mortalità precoce	2 (11,7%)
Mortalità tardiva	2 (11,7%)

La storia naturale della malattia comporta il progressivo aumento delle dimensioni dell'aneurisma con conseguente aggravamento dell'insufficienza valvolare aortica, scompenso cardiaco e possibile evoluzione in dissezione aortica.

In questi casi il progressivo aumento delle dimensioni dell'aneurisma, con le complicanze ad esso relative, non viene arrestato dalla sostituzione valvolare aortica anche se associata ad un intervento di plastica riduttiva della parete del vaso.

Le recidive possono essere talvolta complicate da dissezione aortica, come osservato in due pazienti venuti alla nostra osservazione alcuni anni dopo essere stati sottoposti a intervento non radicale.

Vi è pertanto accordo generale sulla opportunità di sottoporre i pazienti affetti da ectasia annulo-aortica ad un intervento che preveda la completa rimozione del tessuto aortico potenzialmente soggetto ad andare incontro a dilatazione aneurismica (30,40,69).

A questo scopo sono state realizzate tecniche che prevedono la sostituzione «in blocco» di valvola aortica e aorta ascendente (5) mediante l'utilizzazione di una protesi composita tubulo-valvolata che viene impiantata all'interno dell'aorta con tecnica di inclusione: per ricostruire il circolo coronarico esse richiedono l'anastomosi tra gli ostii coronarici e la porzione tubulare della protesi a livello di due aperture praticate su di essa in corrispondenza degli ostii coronarici stessi (Fig. 1,2).

FIG. 1 - IMPIANTO DI PROTESI COMPOSITA PER LA SOSTITUZIONE IN BLOCCO DELLA VALVOLA AORTICA E DELL'AORTA ASCENDENTE SECONDO LA TECNICA DI BENTALL-DE BONO. ANASTOMOSI DELLE ARTERIE CORONARIE SULLA PROTESI TUBULARE VALVOLATA.

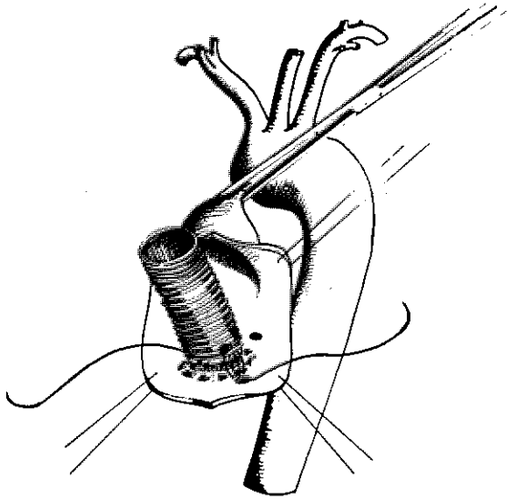
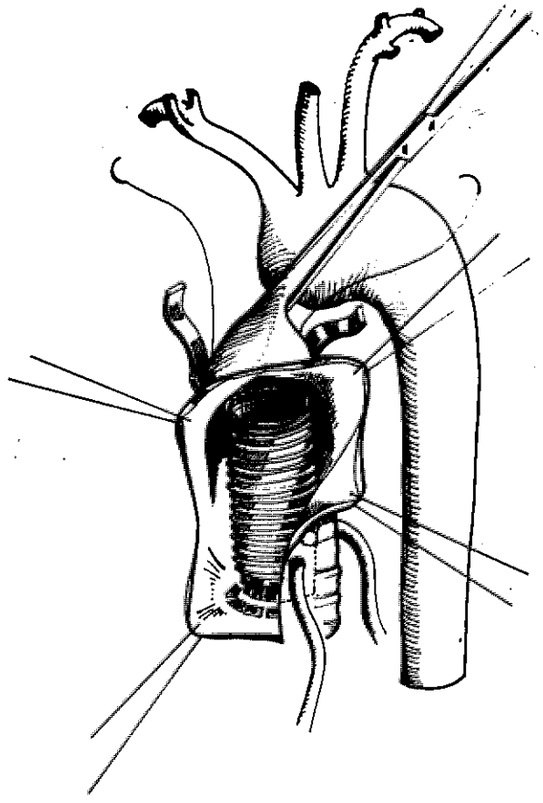


FIG. 2 - COMPLETAMENTO DELL'INTERVENTO DI SOSTITUZIONE IN BLOCCO DI VALVOLA AORTICA E AORTA ASCENDENTE. DOPO L'ANASTOMOSI DELLE CORONARIE SULLA PROTESI VIENE ESEGUITA L'ANASTOMOSI DISTALE DELLA PROTESI ALL'INTERNO DELL'AORTA; L'ANEURISMA VERRÀ QUINDI PARZIALMENTE ESCISSO E SUTURATO SOPRA LA PROTESI.



Tale manovra è facilitata dal fatto che, generalmente, gli ostii coronarici vengono dislocati distalmente nel contesto della parete aortica dalla progressiva dilatazione dell'aneurisma.

Nei rari casi in cui questo non si verifichi, come in due pazienti della nostra serie, si può opportunamente adottare la modificazione della tecnica, descritta da Cabrol (7), che prevede l'interposizione di un ulteriore tubo protesico suturato in modo da connettere tra loro gli

ostii coronarici e che viene a sua volta anastomizzato con la porzione tubulare della protesi aortica.

Si sono osservati due decessi ospedalieri in questa serie di pazienti, con una mortalità dell'11,7%, ambedue per bassa gittata cardiaca post-operatoria. Uno di questi due pazienti era in condizioni estremamente gravi per distacco recidivo di valvola aortica. La mortalità tardiva consiste pure di due casi, ambedue determinati da endocardite infettiva.

I risultati a distanza degli interventi di sostituzione in blocco di valvola aortica e aorta ascendente sono soddisfacenti con sopravvivenza dei pazienti operati a 5 e 10 anni rispettivamente del 77 e del 57% (50). Queste osservazioni sono confermate anche dalla nostra esperienza.

Non sono state osservate le complicanze a distanza quali pseudoaneurismi a livello delle anastomosi tra protesi tubulare e ostii coronarici descritte da altri Autori (40).

3. *Aneurisma dissecante dell'aorta toracica.*

L'aneurisma dissecante dell'aorta toracica assume nella pratica cardiochirurgica una notevole rilevanza, tale da superare i limiti della sua incidenza statistica. Ciò, in primo luogo perchè, in contrasto con la prognosi infausta della malattia lasciata a sè, il trattamento precocemente instaurato sulla base di una diagnosi pronta e accurata consente di ottenere risultati soddisfacenti in una percentuale di pazienti sempre maggiore. In secondo luogo, per l'interesse suscitato dall'evolversi delle tecniche utilizzate per superare le notevoli difficoltà che la correzione chirurgica comporta.

L'incidenza della dissezione aortica è stimata a circa cinque nuovi casi all'anno per milione di abitanti (63) e colpisce in prevalenza individui di sesso maschile e dell'età variabile dai 15 ai 70 anni con picco di incidenza tra i 40 e i 50 anni; di tutti i pazienti colpiti il 30% circa presenta un'età inferiore ai 40 anni (26); tra questi ultimi sono particolarmente frequenti le anomalie congenite del connettivo e, tra queste, la sindrome di Marfan (48, 49).

Fattori predisponenti all'aneurisma dissecante sono inoltre riconosciute l'aterosclerosi e l'ipertensione arteriosa (18,19,27,55,62,63).

Tali dati sono confermati dalla nostra esperienza che consta di 40 pazienti affetti da aneurisma dissecante dell'aorta, dei quali 30 di sesso maschile e 10 di sesso femminile, dall'età variabile tra i 26 e i 77 anni con un picco di incidenza nella sesta decade (Tab. IVa).

TAB. IVa - ANEURISMI DISSECANTI OPERATI

Sede:	Aorta Ascendente	37
	Aorta Toracica Discendente	2
	Arco	1
	Totale	40
Sesso:	Maschi 30 Femmine 10	
Età:	26 anni - 77 anni (M 51,2 anni)	
Clinica:	Acuti: 34 Cronici: 6	
Anatomia:	Lacerazione trasversale dell'intima	34
	Transezione dell'intima	2
	Estensione distale della lacerazione	4
	Insufficienza aortica	27
	Rottura in pericardio	5

Nella nostra esperienza, tra le cause responsabili della dissezione aortica, l'ipertensione era la più frequentemente rappresentata, essendo presente nella grande maggioranza dei casi. La seconda causa per frequenza era rappresentata da anomalie congenite del connettivo, essendo stata riconosciuta in sei casi.

In uno solo dei nostri pazienti, portatore di una dissezione cronica, la genesi della malattia poteva essere attribuita ad un trauma (caduta dall'alto); l'eziologia traumatica dell'aneurisma dissecante è stata riconosciuta eccezionalmente in Letteratura(41).

È noto che la lesione di base responsabile della dissezione aortica sia stata identificata in una degenerazione degli elementi costitutivi della tunica media del vaso definita «medionecrosi cistica» (22,35,61), sebbene non si siano riconosciute lesioni istologiche specifiche della dissezione, ma solo differenze di ordine quantitativo tra quelle presenti nell'aneurisma dissecante e quelle osservabili nell'aorta senile non patologica, nella dilatazione post-stenotica, nella ectasia aortica e nell'aneurisma dell'aorta tipico dei portatori della sindrome di Marfan (62).

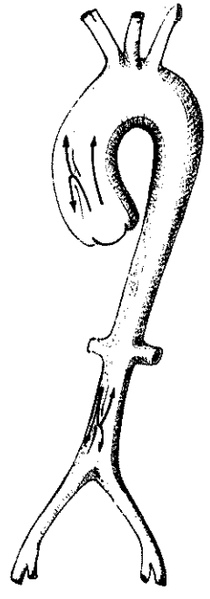
Ne consegue che grande importanza nel determinare la dissezione aortica debba essere attribuita al fattore meccanico, specie in relazione alla diversa elasticità delle varie tuniche dell'aorta. Questa interpretazione giustifica anche la localizzazione preferenziale della lacerazione iniziale dell'intima attraverso la quale la colonna di sangue irrompe nella parete aortica slaminandola.

Le sedi di lacerazione iniziale, che sono localizzate con maggiore frequenza rispettivamente nell'aorta ascendente, subito al di sopra del

piano valvolare e nell'aorta toracica discendente, immediatamente a valle dell'origine dell'arteria succlavia, sono infatti le sedi del vaso sottoposte alla massima sollecitazione meccanica.

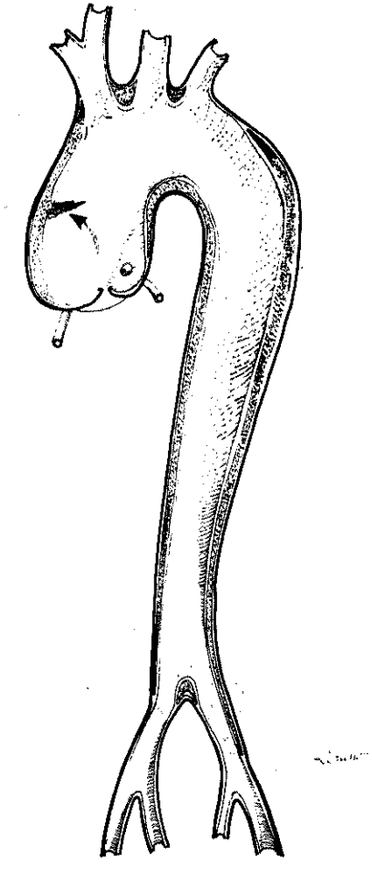
Dal punto di lacerazione iniziale dell'intima, la dissezione progredisce sia in direzione distale, interferendo con la vascolarizzazione dei vari organi per occlusione o lacerazione delle arterie che originano dall'aorta, sia in direzione prossimale, determinando insufficienza valvolare aortica per distacco della valvola aortica dalla parete del vaso (Fig. 3).

FIG. 3 - ANEURISMA DISSECANTE DELL'AORTA. LA SEDE DI INIZIO PIÙ FREQUENTE È SITUATA DI POCO DISTALMENTE ALLA VALVOLA AORTICA. DA QUESTA LACERAZIONE INIZIALE LA DISSEZIONE PUÒ PROCEDERE SIA IN DIREZIONE DISTALE SIA IN DIREZIONE PROSSIMALE. LA POSSIBILITÀ DI SOPRAVVIVENZA È LEGATA ALLA PRESENZA DI UNA ULTERIORE LACERAZIONE, DISTALE RISPETTO ALLA PRIMA, CHE CONSENTE UN «RIENTRO» DEL FLUSSO DI SANGUE DAL FALSO AL VERO LUME.



Sulla base dei reperti anatomo-patologici è stata formulata da De Bakey (15) una classificazione «chirurgica» degli aneurismi dissecanti, secondo la quale essi vengono divisi in tre tipi (Fig. 4,5,6):

FIG. 4 - CLASSIFICAZIONE DEGLI ANEURISMI DISSECANTI DELL'AORTA SECONDO DE BAKEY. TIPO I: LA DISSEZIONE INIZIA NELL'AORTA ASCENDENTE E SI ESTENDE OLTRE IL DIAFRAMMA.



— tipo I, quando la dissezione origina nell'aorta ascendente e si estende oltre all'arco aortico fin sotto al diaframma;
— tipo II, quando la dissezione origina nell'aorta ascendente e si limita all'aspetto prossimale dell'arco aortico;
— tipo III, quando la dissezione origina nell'aorta toracica discendente.

FIG. 5 - CLASSIFICAZIONE DEGLI ANEURISMI DISSECANTI DELL'AORTA SECONDO DE BAKEY. TIPO II: LA DISSEZIONE INIZIA DISTALMENTE ALLA VALVOLA AORTICA E SI LIMITA ALL'AORTA ASCENDENTE.

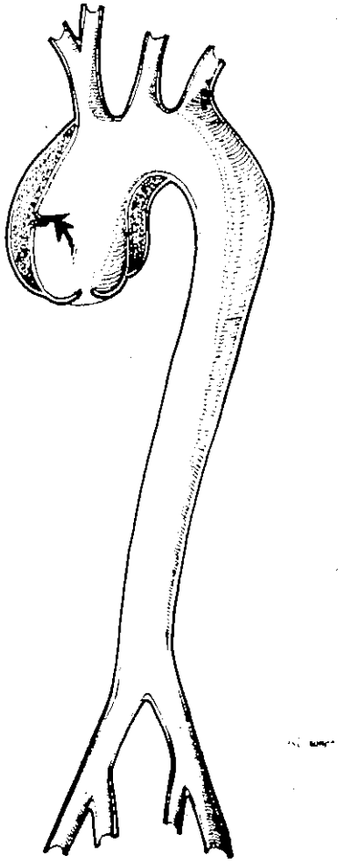
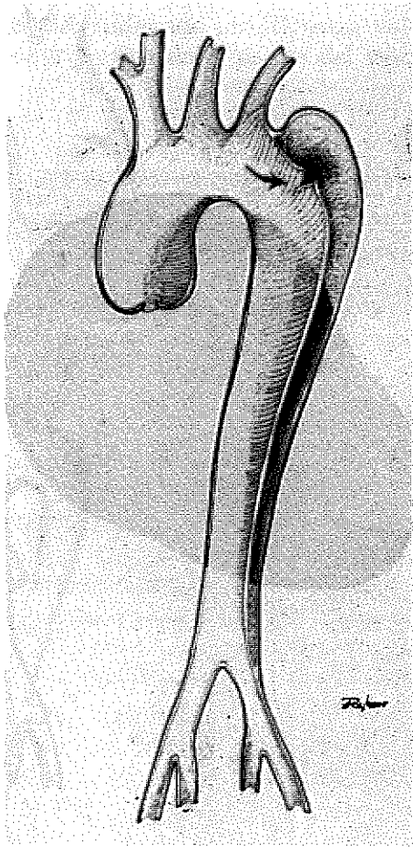


FIG. 6 - CLASSIFICAZIONE DEGLI ANEURISMI DISSECANTI DELL'AORTA SECONDO DE BAKEY. TIPO III: LA DISSEZIONE INIZIA DISTALMENTE ALL'ORIGINE DELL'ARTERIA SUCCLAVIA SINISTRA.



Nella nostra esperienza (Tab. IVa), su 40 aneurismi dissecanti dell'aorta operati, 37 originavano nell'aorta ascendente, uno nell'arco e quattro nell'aorta discendente. Insufficienza valvolare aortica tale da richiedere una risospensione o una sostituzione della valvola aortica, era presente in 27 pazienti (67,5%).

Le manifestazioni cliniche della dissezione acuta sono caratteristiche (Tab. IVb): il sintomo principale, osservato in tutti i nostri casi, è, il dolore, improvviso e violento, di carattere terebrante, in genere localizzato in sede retrosternale con irradiazione al collo, al dorso, all'epigastrio e alla regione lombo sacrale (3,4,17,18,55,43).

TAB. IVb - ANEURISMI DISSECANTI ACUTI (34 casi)

Quadro clinico		
Dolore toracico	.34	(100%)
Perdita di coscienza	.25	(77,5%)
Stato di shock	.34	(100%)
Asimmetria dei polsi periferici	.32	(95%)
Esami strumentali		
Allargamento ombra mediastinica RX	.34	(100%)
Ecocardiografia positiva	.24	(90%) §
TAC positivo	.12	(80%) §
TAC con contrasto positivo	.12	(90%) §
ECG negativo	.30	(95%) §
Eziologia		
Marfan	3	
Ipertensione	.28	
Incerta	2	

Le nostre osservazioni (Tab. IVb), confermano l'esperienza di altri Autori circa le manifestazioni cliniche dell'aneurisma dissecante per quanto riguarda la compromissione generale dei pazienti, lo stato di shock, la frequente comparsa di sintomi neurologici, gastrointestinali, urologici e di ischemia degli arti, tutti determinati dalla estensione della dissezione e conseguente occlusione delle arterie periferiche (31,37,55).

Anche nella nostra esperienza (Tab. IVb), analogamente a quella di altri (3,4,37,55), l'elettrocardiogramma è risultato quasi sempre negativo per ischemia miocardica acuta; tale reperto si è anzi rilevato estremamente utile per differenziare la dissezione aortica dall'infarto miocardico acuto. Si sono rilevati inoltre particolarmente utili altri esami non invasivi quali l'ecocardiografia bidimensionale e la tomografia assiale computerizzata (TAC), che hanno talvolta consentito di fare diagnosi di aneurisma dissecante e di porre indicazione all'intervento chirurgico d'urgenza, senza aortografia. Particolarmente dimostrativa si sta rilevando la TAC associata con contrasto; tale indagine ha infatti consentito di fare correttamente diagnosi di aneurisma

dissecante in tutti i casi della nostra serie nella quale essa è stata impiegata.

L'esame radiografico del torace ha offerto in tutti i casi immagini suggestive, anche se non probative, di dissezione aortica (Fig. 7), mentre l'esame contrastografico nei casi in cui esso è stato adottato, ha invariabilmente precisato la diagnosi sia con tecnica pneumoangiografica, sia mediante aortografia diretta. Tale indagine, infatti, consente di dimostrare la presenza di un lume aortico vero e di un lume aortico falso, separati da un'immagine lineare radiopaca che rappresenta l'intima e la media dissecate (Fig. 8).

FIG 7 - ANEURISMA DISSECANTE ACUTO DELL'AORTA. RAPIDO ALLARGAMENTO DELL'OMBRA MEDIASTINICA. TRA I DUE RADIOGRAMMI DEL TORACE ERANO TRASCORSE CIRCA 12 ORE.

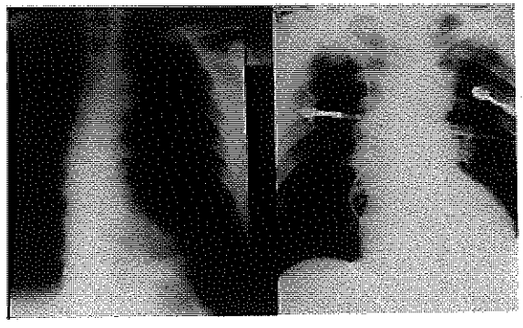
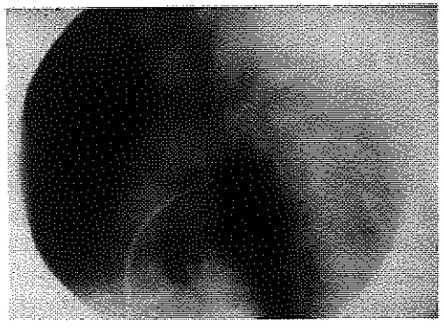


FIG. 8 - ANEURISMA DISSECANTE DELL'AORTA. PNEUMOANGIO-GRAFIA. SI EVIDENZIANO IL VERO E FALSO LUME, CHE SI ESTENDONO FIN NELL'AORTA DISCENDENTE, SEPARATI DA UNA IMMAGINE LINEARE RADIOOPACA CHE RAPPRESENTA L'INTIMA E PARTE DELLA MEDIA DISSECANTE.



È noto che la storia naturale dell'aneurisma dissecante dell'aorta è a prognosi infausta: la mortalità, che raggiunge il 20% nei primi minuti, è registrata a valori pari al 40% dopo le prime 6 ore, al 50% dopo 48 ore e al 90% dopo un mese dall'episodio acuto (1,19,35, 37,50,63). La morte è generalmente determinata dalla rottura in pericardio della sottile parete del falso lume aortico.

La terapia della dissezione acuta dell'aorta non è ancora stata completamente standardizzata. Alcuni Autori (68) hanno introdotto la tecnica di controllo farmacologico della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica allo scopo di convertire il processo acuto in processo sub-acuto o cronico. I risultati di tale terapia hanno rivelato importanti limitazioni e si sono rivelati insoddisfacenti a distanza (1,2,13,14,44,47,70), pertanto essa è attualmente riservata a situazione particolari, quali la dissezione dell'aorta discendente non complicata in pazienti che presentano elevatissimo rischio chirurgico legato ad altre cause.

Nella nostra esperienza vi sono tre pazienti, non compresi nella presente serie, portatori di aneurisma dissecante dell'aorta toracica discendente trattati con terapia medica e che si trovano attualmente in condizioni soddisfacenti a distanza di anni dall'episodio acuto.

In linea generale, i fattori che hanno fatto relegare come obsoleta la terapia farmacologica della dissezione acuta dell'aorta sono i progressi che si sono realizzati nella terapia chirurgica di tali affezioni e che hanno consentito di ottenere migliori risultati (2,13,14, 37,49,60, 63).

TABV. IVc - ANEURISMI DISSECANTI - INTERVENTI CHIRURGICI

Principi generali:
1. Ricostituzione della integrità della parete aortica
2. Ricostituzione del vero lume aortico
3. Riconvogliamento del normale flusso ematico nell'aorta
4. Ricostituzione del normale flusso ematico arterioso
5. Chiusura delle comunicazioni tra vero e falso lume
6. Obliterazione del falso lume aortico
7. Ricostituzione della continenza della valvola aortica
8. Prevenzione di recidive (es. Marfan)

Gli obiettivi della terapia chirurgica sono i seguenti (Tab. IVc): la ricostituzione della integrità della parete aortica e la prevenzione di emorragie, la ricostituzione del vero lume aortico e il riconvogliamento del flusso ematico in esso e nelle arterie che da esso originano, la obliterazione sia del falso lume e la prevenzione di ulteriori dissecazioni, la ricostituzione dela continenza valvolare aortica.

Tali obiettivi vengono realizzati mediante la escissione di un tratto di aorta in corrispondenza della sede iniziale lacerazione, la obliterazione dell'imbocco del falso lume prossimalmente e distalmente con una sutura circonferenziale sostenuta da strisce di Dacron velour comprendente tutti gli strati dell'aorta, la eventuale risospensione della valvola aortica o la sua sostituzione con una protesi, la ricostituzione della continuità dell'aorta mediante la interposizione di una protesi tubulare di Dacron a bassa porosità (Fig. 9,10,11).

FIG. 9 - ANEURISMA DISSECANTE DELL'AORTA. TECNICA CHIRURGICA. ESCISSIONE DEL TRATTO DI AORTA CORRISPONDENTE ALLA SEDE DI INIZIO DELLA DISSEZIONE, OBLITERAZIONE DEL FALSO LUME, RICOSTITUZIONE DEL VERO LUME E DELLA CONTINENZA DELLA VALVOLA AORTICA MEDIANTE RISOSPENSIONE.

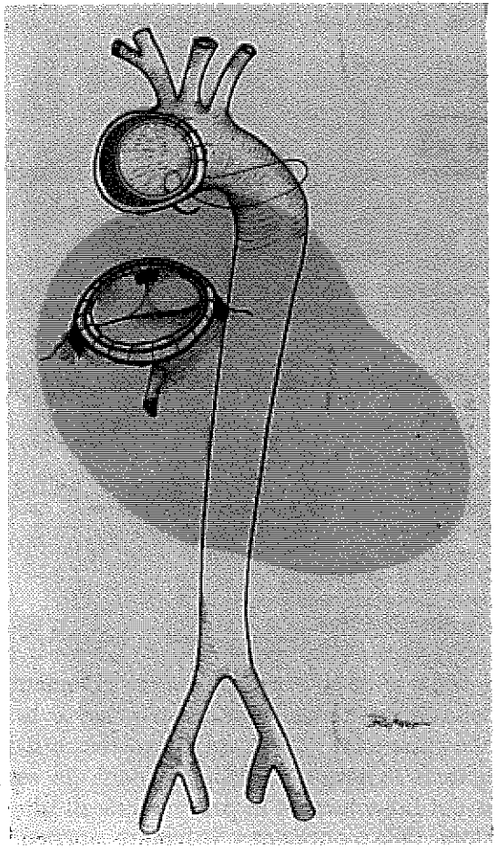
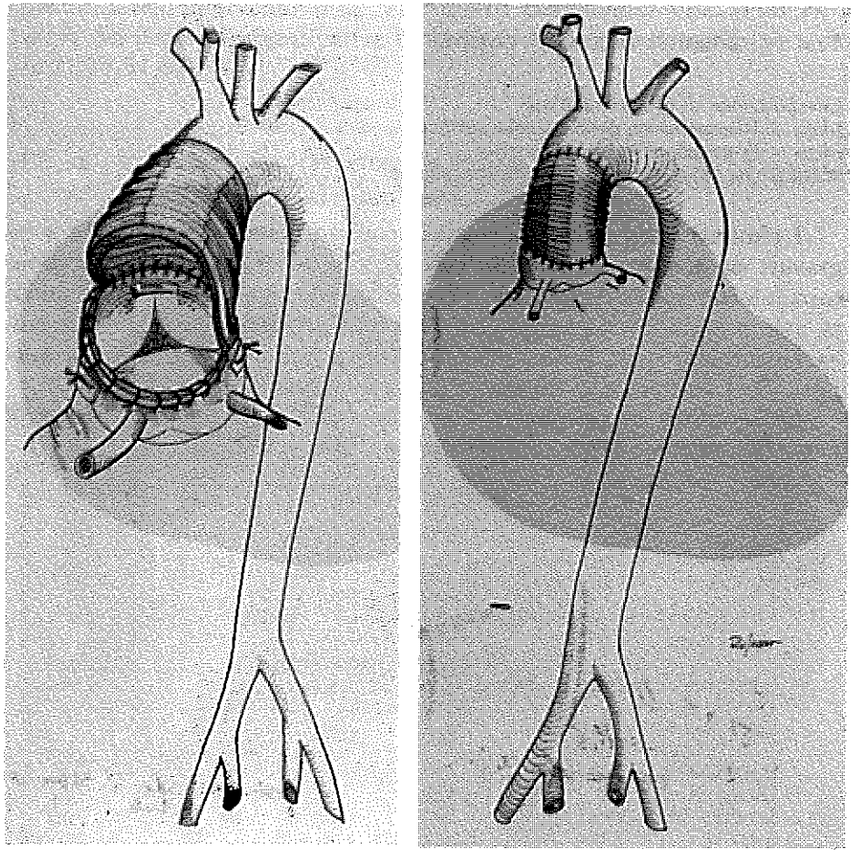


FIG. 10-11 - ANEURISMA DISSECANTE DELL'AORTA. TECNICA CHIRURGICA. RICOSTITUZIONE DELLA CONTINUITÀ DELL'AORTA MEDIANTE INTERPOSIZIONE DI UNA PROTESI TUBULARE DI DACRON.



Noi abbiamo adottato questa tecnica in 32 casi (Tav. IVd). Si ottenne la continenza valvolare mediante risospensione della valvola in

19 di questi; in un solo paziente risultò necessaria la sostituzione valvolare. In ulteriori 8 pazienti, in prevalenza affetti da sindromi congenite del connettivo, si eseguì la sostituzione in blocco di valvola aortica e aorta ascendente con la tecnica precedentemente descritta (5).

TAB. IVd - ANEURISMI DISSECANTI - INTERVENTI

Interposizione di protesi tubulare	12
Idem + Risospensione della valvola aortica	19
Idem + Sostituzione valvolare aortica	1
Sostituzione valvola aortica e aorta ascendente	8

I risultati della chirurgia degli aneurismi dissecanti dell'aorta sono gravati da una mortalità assai elevata, che viene riportata in Letteratura intorno a valori del 50% e che soltanto negli ultimi anni è andata migliorando, grazie ai progressi compiuti nella diagnosi, nella tecnica chirurgica, nella protezione miocardica intraoperatoria, nella anestesia, nel trattamento intensivo post-operatorio (2,24,33,50,54,60).

Nella nostra esperienza la mortalità è stata del 45%. Le cause di mortalità precoce sono riportate nella Tabella IVe.

TAB. IVe - ANEURISMI DISSECANTI DELL'AORTA - MORTALITÀ

Mortalità immediata	18/40 (45%)
Mortalità a distanza	1/22 (4,5%)

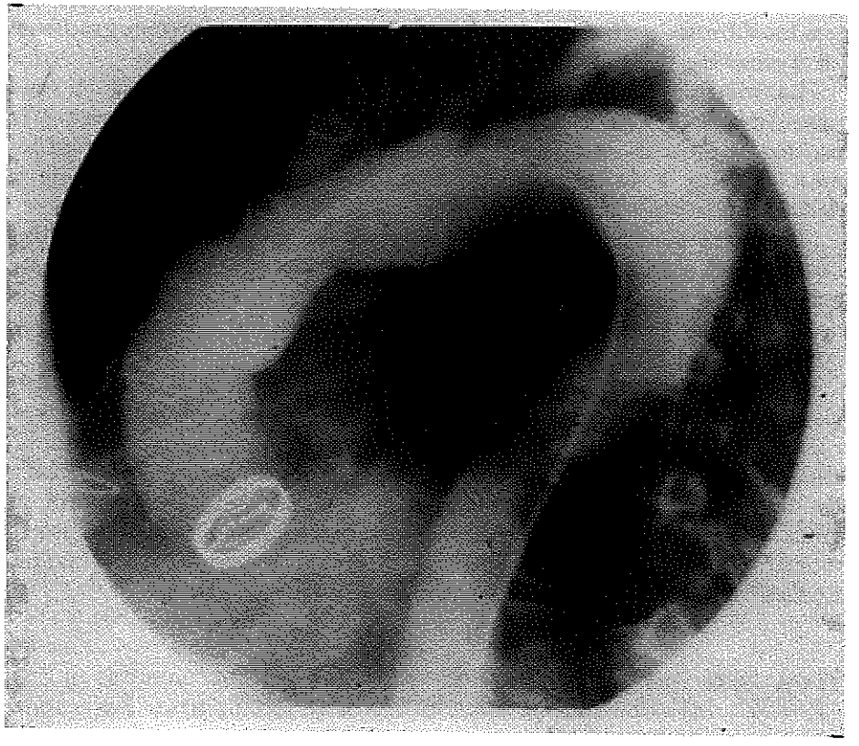
Cause di mortalità immediata:

Sanguinamento intraoperatorio	5
Bassa gittata	2
Dissezione delle coronarie	3
Redissezione precoce	2
Insufficienza respiratoria	1
Danno cerebrale	2
Insufficienza renale	2
Sepsi	1
Totale	18 (45%)

Per quanto riguarda i risultati a distanza, è emerso dagli studi eseguiti che essi sono dipendenti dalla radicalità dell'intervento iniziale, specialmente per quanto riguarda la correzione dell'insufficienza valvolare aortica e delle lesioni dell'aorta ascendente (24,33,54); il risultato a distanza, inoltre, non risulta correlato con il tipo di dissezione, con la gravità clinica del paziente al momento dell'intervento o con l'estensione della dissezione, bensì con la persistenza di falsi lumi che possono andare incontro a rottura tardiva (57,19,70).

È noto peraltro che gli ottimi risultati clinici registrati a distanza nella nostra esperienza, come in quella di altri Autori (24,50,54), particolarmente significativi se confrontati con la letalità della storia naturale dalle malattie, contrastano con i reperti strumentali eseguiti a distanza dell'intervento (Fig. 12); questi dimostrano infatti, in circa metà dei pazienti, significative lesioni residue potenzialmente pericolose (1,24,54,65).

FIG. 12 - AORTOGRAFIA POST-OPERATORIA. SI NOTANO LA PRESENZA DELLA PROTESI TUBULARE VALVOLATA, L'ASSENZA DI FALSI LUMI RESIDUI E LA PERSISTENZA DI UNA IMMAGINE TORTUOSA DELL'ARCO AORTICO.



Nella nostra esperienza un solo paziente, su 22 dimessi dall'ospedale, è deceduto a distanza. Ciò è avvenuto dopo 5 anni dall'intervento, presumibilmente per la rottura di un falso aneurisma aortico.

Questi dati, mentre giustificano la radicalità dell'intervento correttivo iniziale, impongono uno scrupoloso controllo a distanza dei pazienti operati, anche utilizzando indagini strumentali invasive, allo scopo di identificare ed eventualmente di prevenire l'insorgenza di episodi di redissezione di rottura di falsi lumi aortici (34).

Nel follow-up a distanza in questi pazienti deve essere pure sottolineata l'importanza del trattamento farmacologico per il controllo dell'ipertensione arteriosa (34).

4. Coartazione dell'aorta.

La coartazione dell'aorta è un restringimento congenito dell'aorta toracica discendente adiacente alla sede del dotto arterioso o del suo residuo fibroso, sufficientemente importante da provocare un gradiente attraverso di esso (38).

La morfologia e la classificazione della coartazione aortica sono note. In questa sede sarà sufficiente riconoscere una distinzione tra la coartazione che si manifesta con una grave sintomatologia nei primi mesi di vita e la coartazione che si riconosce nell'adolescente e nell'adulto.

La coartazione dell'aorta toracica è stata una delle prime malformazioni del sistema cardiovascolare ad essere trattate chirurgicamente con successo (12,25) e attualmente, nei pazienti di età superiore all'anno, l'intervento comporta una incidenza di morbidità e mortalità assai contenuta (8,18,42,56,58).

Queste osservazioni sono state confermate anche nella nostra esperienza (Tab. Va) nella quale, indipendentemente dalla tecnica di riparazione utilizzata resezione e anastomosi termino-terminale, aortoplastica con patch, resezione e interposizione di protesi tubulare, by pass del tratto coartato, non abbiamo osservato mortalità o morbidità significativa nella nostra serie di pazienti. Si è osservato un solo caso di mortalità a distanza, non correlato tuttavia nè con la coartazione istmica dell'aorta nè con l'intervento.

TAB Va - COARTAZIONE AORTICA

Età	4-67 (Media 18,8 anni)	
Sesso	Maschi: 24 Femmine: 14 Totale.	38
Interventi	Aortoplastica con patch.	28
	Resezione e interposizione	8
	By-pass Succlavia-Aorta Disc.	2
Mortalità e complicanze immediate		0
Mortalità tardiva (I.M.)		1
Persistenza di ipertensione		1

Diversa è la situazione di quei pazienti portatori di coartazione aortica, nei quali si manifesta una sintomatologia importante nei primi mesi di vita (Tab. Va); i risultati del trattamento medico sono assai insoddisfacenti in questi casi, comportando una mortalità compresa tra il 70 e il 90% (23,25,36,67).

Anche i risultati della terapia chirurgica in tali pazienti sono stati, in passato, gravati da una mortalità assai elevata (9,25,32), nonostante che la dimostrazione della possibilità di correggere con successo la coartazione istmica dell'aorta in età infantile fosse stata già data nel 1952 (38).

Con il miglioramento delle tecniche diagnostiche, chirurgiche e anestesiologiche, si è passati da una mortalità operatoria del 90-100% riportata negli anni '60, ai livelli attuali che, sebbene siano tuttora significativi, essendo riportati tra il 17 e il 50%, hanno registrato una notevole riduzione rispetto al passato (21,25,32,36,42,45,58). Il motivo della elevata mortalità tuttora presente in questi casi, viene attribuito all'effetto determinato dalle gravi lesioni intracardiache quasi invariabilmente associate alla coartazione (6,21,36,45).

Un significativo miglioramento dei risultati chirurgici è stato ottenuto adottando tecniche di allargamento plastico del tratto coartato: queste vengono realizzate utilizzando per l'allargamento dell'istmo aortico un patch di materiale sintetico (66) oppure, come proposto da Waldhausen (67), un «flap» di arteria succlavia (Fig. 13,14).

Poichè l'utilizzazione di materiale sintetico ha determinato in alcuni casi complicanze a distanza, quale la formazione di aneurismi della porzione di parete aortica opposta al patch, la preferenza attuale della maggioranza degli Autori va alla tecnica che utilizza il «flap» di arteria succlavia nelle coartazioni aortiche dell'infanzia.

Tale tecnica, che adotta per realizzare la correzione plastica materiale di cui viene conservata la potenzialità di accrescimento, presenta inoltre il vantaggio di consentire una soddisfacente crescita dell'anastomosi nel tempo, riducendo pertanto il rischio di una recidiva a distanza.

Noi abbiamo sottoposto a intervento chirurgico per coartazione istmica dell'aorta sintomatica nell'infanzia 26 pazienti (Tab. V, b-c).

Il 40% di questi pazienti è stato operato entro il primo mese di vita, il 15% fra 1 e 3 mesi, il 30% tra i 3 e i 6 mesi di vita. Abbiamo definito coartazioni semplici, oltre quelle rarissime isolate, anche quelle associate a malformazioni quali il Dotto di Botallo pervio, presente nel 75% dei casi, un difetto del setto interventricolare di dimensioni modeste.

TAB. 13 - COARTAZIONE ISTMICA DELL'AORTA. CORREZIONE CHIRURGICA CON LA TECNICA DELL'AORTOPLASTICA CON «FLAP» DI ARTERIA SUCCLAVIA. SCHEMA ILLUSTRANTE LA SITUAZIONE PRE-OPERATORIA. IL TRATTEGGIO INDICA LA LINEA DI INCISIONE.

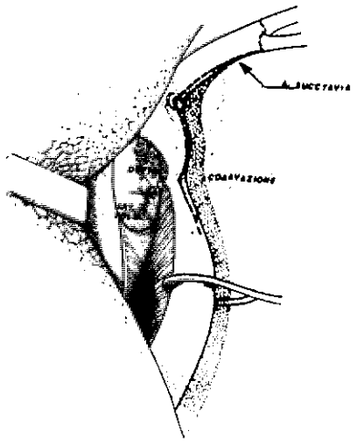
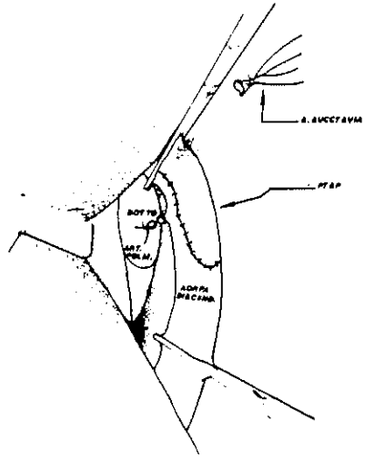


FIG. 14 - SCHEMA ILLUSTRANTE LA SITUAZIONE POST-OPERATORIA: IL TRATTO COARTATO È STATO ALLARGATO UTILIZZANDO IL SEGMENTO PROSSIMALE DI ARTERIA SUCCLAVIA.



TAB. Vb - SINDROME DELLA COARTAZIONE NELL'INFANZIA

Quadro anatomo-clinico		
Coartazioni semplici (DBP e/o piccolo DIV)	14	
Coartazioni complesse	12	
Totale	26	
Malformazioni associate		
Pervietà del Dotto di Botallo	21	(75%)
Difetto del setto interventricolare	14	(48%)
Arco aortico ipoplasico	8	(30%)
Difetto del setto interatriale	4	(15%)
Trasposizione dei grandi vasi	2	(7,5%)
Insufficienza mitralica	2	(7,5%)
Arteria succlavia lusoria	1	(4%)

TAB. Vc - SINDROME DELLA COARTAZIONE NELL'INFANZIA

Tecnica chirurgica	
Aortoplastica con flap di succlavia	22
Aortoplastica con patch	3
Resezione e sutura termino-terminale	1
Interventi associati	
Chiusura Botallo pervio	21
Bendaggio della arteria polmonare	3
Anastomosi aorto-polmonare sec. Waterston	1
Correzione totale di TGA	1
Sezione di arteria succlavia lusoria	1

RISULTATI CHIRURGICI

Mortalità	ospedaliera	5	(17,9%)
	a distanza	1	
Complicanze	Accidenti neurologici	2	
	Insufficienza respiratoria	2	
	Crisi ipertensive	2	
	Recoartazione	1	

Gli interventi eseguiti in questo gruppo di pazienti sono riportati in tabella; in grande maggioranza si è trattato di un'aortoplastica con flap di succlavia (22 casi) associata a chiusura del Dotto di Botallo quasi presente. La mortalità ospedaliera (Tab Vc) è stata del 18%. In un solo caso di questa serie si è osservata una recidiva di coartazione a distanza, che è stata rioperata con successo.

5. *Finestra aorto-polmonare.*

La finestra aorto-polmonare è una anomalia congenita caratterizzata dalla incompleta separazione del tronco arterioso fetale in aorta e arteria polmonare. La localizzazione e le dimensioni della comunicazione tra i due vasi variano notevolmente, condizionando in tal modo l'entità delle alterazioni della fisiopatologia e delle manifestazioni cliniche. Gli aspetti più significativi sono rappresentati da uno shunt sinistro-destro che, dal punto di vista clinico, può simulare la persistenza del dotto arterioso di Botallo, il difetto settale interventricolare o il Truncus Arteriosus. Lo scompenso cardiaco congestizio è assai frequente mentre vi è precoce elevazione delle resistenze vascolari polmonari.

La tecnica di correzione chirurgica da noi adottata per la correzione di questa cardiopatia congenita nei quattro casi venuti alla nostra osservazione (Tab. VI), è stata la chiusura della comunicazione anomala per via trans-aortica. In uno dei pazienti di questa serie, dell'età di 2 mesi che, oltre alla finestra aorto-polmonare, era portatore di origine anomala della coronaria sinistra dall'arteria polmonare, la correzione è stata completata dalla creazione di un tunnel di pericardio mediante il quale il sangue arterioso è stato convogliato nell'ostio coronarico anomalo.

TAB. VI - FINESTRA AORTO-POLMONARE

N. casi		.4	
Sesso maschile		.4	
Età	* 2m.	.1	
	§ 6m	.1	
	9a.	.1	
	× 43a	.1	Totale 4
Patologia associata:			
* Origine anomala A. Cor. S. dalla AP.		.1	
× Stenosi valvolare della AP		.1	
§ Dotto di Botallo persistente		.1	
Interventi			
Correzione totale trans-aortica		.4	
Risultati			
Mortalità		.0	

Nella nostra esperienza i risultati della correzione della finestra aorto-polmonare sono stati soddisfacenti; non si sono osservate nè mortalità nè significative complicanze.

6. *Ipoplasia dell'annulus aortico.*

È noto che le protesi valvolari cardiache di piccole dimensioni presentano un significativo gradiente transvalvolare; tale gradiente diminuisce marcatamente con l'aumentare del calibro utile della protesi. Quando si procede a interventi di sostituzione valvolare cardiaca è quindi opportuno utilizzare protesi delle massime possibili dimensioni.

Alcuni pazienti che devono essere sottoposti a sostituzione valvolare aortica presentano una marcata ipoplasia dell'annulus della radice aortica tali da non consentire l'impianto di una protesi di dimensioni sufficienti. In tali casi è indispensabile procedere ad un intervento di allargamento della radice aortica per permettere l'inserimento di una valvola protesica di dimensioni adeguate.

Le tecniche attualmente utilizzate a tale scopo sono basate sul principio di ottenere l'allargamento della radice aortica mediante l'inserimento di un patch di Dacron transannulare a livello del seno non coronarico (53), della commissura tra cuspide non coronarica e cuspide coronarica sinistra coinvolgendo la valvola mitrale (46) o a livello del setto interventricolare (39).

TAB. VII - IPOPLASIA DELL'ANNULUS AORTICO

Sesso: M=3 F=6; **Età:** 19 a - 69 a (M=41 anni)
Recidive: 3 **Associazioni:** Stenosi Mitralica 1

Interventi		
Sostituzione Valvolare Aortica	.9	
Sstituzione Valvolare Mitralica	.1	
Allargamento Annulus Aortico		
Tecnica di Nicks	.5	
Tecnica di Gottinga	.4	Totale 9
Risultati		
Mortalità precoce	.2	(22%)
Mortalità tardiva	.0	

La nostra esperienza di allargamento della radice aortica consiste di nove casi (Tab. VII); tre dei nostri pazienti erano stati precedentemente sottoposti a interventi chirurgici conservativi sulla valvola aortica. Noi abbiamo utilizzato ambedue le prime tecniche citate, che consentono un allargamento del diametro dell'annulus aortico rispettivamente da 2 a 5 mm. Non abbiamo adottato la tecnica di Konno (39), ancorchè essa consenta un allargamento maggiore dell'annulus, poichè tale tecnica è più complessa e gravata da maggiori complicanze post-operatorie.

Abbiamo osservato due decessi in questo gruppo di casi (Tab. VII), ambedue per bassa gittata post-operatoria, in pazienti portatori di stenosi aortica severa, operati d'urgenza per scompenso cardiaco congestizio non rispondente a terapia medica.

BIBLIOGRAFIA

1. Anagnostopoulos C.E.: *Acute aortic dissection.* Baltimore, University Park Press, 1976 pg. 202.
2. Appelbaum A., Karp R.B., Kirklin J.W.: *Ascending vs descending aortic dissections.* Ann. Surg. 183-3, 296, 1976.
3. Athanasuleas C.L., Anagnostopoulos C.E., Resnekov L.: *Acute aortic dissections: introduction and medical therapy.* In: Lethal diseases of the ascending aorta. C.E. Anagnostopoulos ed. University Park Press, Baltimore, 1976, pg. 98-112.
4. Austen W.G.: *Thoracic Aneurysms.* In: Cardiac Surgery. J.C. Norman ed. Appleton-Century-Croft, New York, 1972, pg. 392-400.
5 Bentall H.H., De Bono A.: *A technique for complete replacement of the ascending aorta.* Thorax 23,338, 1968.
6. Berger R.L.: *A simplifield plastic repair for aortic dissection.* Ann. Thor. Surg. 25,25,1978.
7. Cabriol C., Pavie A., Gandjbakhch I., Villemot J.P., Guiraudon G. Laughlin L., Etievent P., Cham B.: *Complete replacement of the ascending aorta with reimplantation of the coronary arteries. New surgical approach.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81,309,1981.
8. Chiariello L., Agosti J., Subramaniam S.: *Coarctation of the aorta in children and adolescents.* Chest 70,621, 1976.
9. Cooley D.A., Hallman G.L.: *Cardiovascular surgery in the first year of life: experienze with 450 consecutive operations.* Am. J. Surg. 107,474, 1964.
10. Cooley D.A., Bloodwell R.D., Beall A.C., JR., Hallman G.L., De Bakey M.E.: *Surgical management of aneurysms of the ascending aorta.* Surg. Clin. N. Amer. 46,1033, 1966.
11. Cooley D.A., Wukasch D.C., Hallmann G.L.: *Acute dissecting ascending aortic aneurysm resulting from coronary arteriography: successful surgical treatment.* Chest 61,317, 1972.
12. Crafoord C., Nylin G.: *Congenital Coartation of the aorta its surgical treatment.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 14,347, 1945.
13. Daily P.O., Trueblood H.W., Stinson E.B., Wuerflein R.D. Shumway N.E.:*Management of acute aortic dissection.* Ann. Thor. Surg. 10,237, 1970.

14. Dalen J.E., Alpert J.S., Cohn L.H., Black H., Collins J.J.: *Dissection of thoracic aorta. Medical or surgical therapy.* Am. J. Cardiol. 34,803, 1974.
15. De Bakey M.E., Cooley D.A., Creech O.Jr.: *Surgical treatment of dissecting aneurysms of the aorta.* Ann. Surg. 142,586, 1955.
16. De Bakey M.E., Henly N.S., Cooley D.A., Crawford E.S., Morris G.C.: *Surgical treatment of dissecting aneurysms of the aorta.* Circulation 24,290, 1961
17. De Bakey M.E., Henly W.S., Cooley D.A., Morris G.C.J., Crawford E.S., Beall A.C.: *Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 49,130, 1965.
18. De Bakey M.E., Noon G.P.: *Thoracic aorta and great vessels, in: Blades B. ed: Surgical Diseases of the Chest.* C.V. Mosby Company, St. Louis, Missoury, 1974.
19. De Bakey M.E., McCollum C.H., Crawford E.S., Morris G.C., Howell J. Noon G.P.: *Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: twenty-year follow-up of five hundred twentyseven patients treated surgically.* Surgery 92,1118, 1982.
20. Doty D.B., Richardson J.V., Falkovsky G.E.: *Aorticopulmonary septal defect: hemodynamics, angiography and operation.* Ann. Thorac. Surg. 32, 244, 1981.
21. Ehrenhaft J.L.: *Discussione al lavoro di Lerberg e coll.*
22. Erdheim J.: *Medionecrosis aortae idiophatica cystica.* Virchows Arch. Pathol. Anat. 276, 187, 1930.
23. Freundlich E., Engle M.A., Golberg H.P.: *Coarctation of the aorta in infancy: analysis of a ten year experienze with medical management.* Pediatrics 27,427, 1961.
24. Gallucci V. Valfrè V., Caruso G. Panizzon G., Aru G. Mazzuzzo A., Cevese P.G.: *Dissecting aortic aneurysm: ten years experience and long term results of surgical treatment.* In: Cardiovascular Surgery 1980. N. Byrks, J. Ostermeyer H.D. Shulte ed. Springer-Verlag, Berlin 1981 pg. 466.
25. Glass I.H., Mustard W.T., Keith J.S.: *Coarctation of the aorta in infants.* Pediatrics 26,109, 1960
26. Gore I.: *Dissecting aneurysm of the aorta in persons under forty years of age.* Arch. Pathol. 55,1, 1953.
27. Gore I., Seiwart V.J.: *Dissecting aneurysm of the aorta: Pathologic aspects and analysis of eighty-five fatal cases.* Arch. Path. 53,121, 1952.
28. Gore I., Hirst A.E.: *Dissecting aneurysm of the aorta: clinical-pathologic correlations.* Cardiovasc. Clin. 2,239, 1973.

29. Gross R.E., Hufnagel C.A.: *Coarctation of the aorta: experimental studies regarding its surgical correction.* N. Eng. J. Med. 233,287, 1945.
30. Guilmet D., Bachet J., Goudot B., Laurian C.G., Gigou F., Bical O.: *The use of a biological glue in acute aortic dissection. A new surgical tecnique. Preliminary clinical results.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 77,516, 1979.
31. Gurin D., Bulmer J.W., Derby R.: *Dissecting aneurysm of the aorta: Diagnosis and operative relief of acute arterial obstruction due to this cause.* New York State J. Med. 35,1200, 1935.
32. Hallman G.L., Yashar J.J., Bloodwell R.D., Cooley D.A.: *Surgical correction of coarctation of the aorta in the first year of life.* Ann. Thor. Surg. 4,106, 1967.
33. Hashimoto A., Wada J.: *Surgical experiences of chronic dissecting aneurysms of the aorta.* In: Cardiovascular Surgery 1980. W. Birks, J. Ostermeyer, H.D. Shulte ed. Springer-Verlag, Berlin 1981. pg. 455.
34. Haverich A. Miller D.G., Scott W.C., Mitchell R.S., Oyer P.E., Stinson E.B., Shumway N.E.: *Acute and chronic aortic dissections-determinants of long-term outcome for operative survivors.* Circulation 72 (suppl. II), 22, 1985.
35. Hirst A.E. Jr., Hohns V.J. Jr., Kime S.W.: *Dissecting aneurysm of the aorta: A rewiew of General Medicine, Neurology, Psychiatry, Dermatology and Pediatrics.* 37,217, 1958.
36. Kamau P. Miles U. Toews Kelminson L., Friesen R., Lockhart C., Butterfield J. Hernandez J., Hawes C.R., Pappas G.: *Surgical repair of coarctation of the aorta in infants less than six months of age including the question of pulmonary artery banding.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81,171, 1981.
37. Kidd J.N., Reul G.F. Jr., Cooley D.A., Sandiford F.M., Kiger E.R.III, Wukasch D.C.: *Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta.* Circulation 54 (suppl. 3), 118, 1976.
38. Kirklin J.W., Burchell H.B., Pugh D.G., Burke E.C., Mills S.D.: *Surgical treatment of coarctation of the aorta in a ten week old infant. Repair of a case.* Circulation 6,411, 1952.
39. Konno S., Yasubaru I, Yoshinao I: *A new method for prosthetic valve replacemen in congenital aortic stenosis associated with hypoplasia of the aortic valve.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70,909, 1975.
40. Kouchoukos N.T., Karp R.B., Lell N.A.: *Replacement of ascending aorta and aortic valve with a composite graft: results in 25 patients.* Ann. Thorac. Surg. 24.140, 1977.

41. Leonard D.W.: *Dissecting aneurysm of the thoracic aorta due to trauma.* Amer. J. Surg. 69, 344, 1945.
42. Lerberg D.B., Hardesty R.L., Siewers R.D., Zuberduhler J.R., Bahnson H.T.: *Coarctation of the aorta in infants and children: 25 years of experience.* Ann. Thor. Surg. 33,159, 1982.
43. Levinson D.C., Edmeades D.T., Griffith G.C.: *Dissecting aneurysm of the aorta: Its clinical, electrocardiographic and laboratory features: Report of fifty-eight autopsied cases.* Circulation 1,360, 1930.
44. Lindsay J. Jr, Hurst J.W.: *Dissecting aneurysm of the aorta.* Jama 217, 1533, 1971.
45. MacManus O., Starr A., Lambert L.E., Grunkenmeir G.: *Correction of aortic coarctation in neonates: mortality and late results.* Ann. Thor. Surg. 24,544, 1977.
46. Manouguian S., Seybold-Epting W.: *Patch enlargement of the aortic ring by extending the aorthic incision into the anterior mitral leaflet.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 78,402, 1979.
47. McFarland J. Willerson J.T., Dinsmore R.E., Austen W.G., Buckeley M.J., Sandres C.A., De Sanctis R.W.: *The medical treatment of dissecting aortic aneurysms.* N. Engl. G. Med. 286,115, 1972.
48. McKusick V.A.: *The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue.* Circulation 11,321, 1955.
49. Mc Kusick V.A.: *The aorta in the Marfan syndrome and other genetic disorders of connective tissue.* In: Anagnostopoulos C.E. ed.: Lethal diseases of the ascending aorta. University Park Press, Baltimore, 1976, pg. 113-123.
50. Miller C.D., Stinson E.B., Oyer P.E., Moreno-Cabral R.J., Reitz B.A., Rossiten S.J., Shumway N.E.: *Concomitant resection of ascending aortic aneurysm and replacement of the aortic valve.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 79,339, 1980.
51. Nanda N.C., Gramiak R., Shap P.M.: *Diagnosis of aortic root dissection by echocardiography.* Circulation 48,506, 1973.
52. Nicholson N.J., Cobbs B.N.J.: *Echocardiographic oscillating flag in aortic root dissecting aneurysms.* Chest 70, 305, 1976.
53. Nicks R., Cartwill T., Bernstein L.: *Hypoplasia of the aortic root.* Thorax 25, 339, 1970.
54. Nottin R., D'Allaines C., Blondeau P., Piwica A., Carperntier A., Brunet A., Farge C., Decloche A., Donzeau-Gouge P., Dubost C.: *Late surgical results of ascending aortic dissection.* In: Cardiovascular Surgery 1980. W. Birks, J. Ostermeyer H.D., Shulte ed. Springer-Verlag, Berling, 1981, pg. 473.

55. Pellegrini A., Panzeri E., Peronace B.: *Aneurismi dell'aorta toracica.* In: Diagnostica e terapia cardiochirurgica. F. Morino, F. Rovelli ed. Edizioni Minerva Medica, Torino, 1975, pg. 1647-1690.
56. Pennington D.G., Liberthson R.R., Jacobs M., Scully H., Goldblatt A., Daggett N.M.: *Critical review of experience with surgical repair of coarctation of the aorta.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 77,219, 1979.
57. Pressler V., McNamara J.J.: *Thoracic aortic aneurysm. Natural history and tratment.* J. Thorac Cardiovasc. Surg. 79,489, 1980.
58 Reul G.J., Kabbani S.S., Sandiford F.M., Wukash D.C., Cooley D.A.: *Repair of coarctation of the thoracic aorta by patch graft aortoplasty.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68. 696, 1974.
59. Reul G.H. Jr, Cooley D.A., Hallman G.L., Reddy S.B., Kyfer E.R.III, Wukasch D.C.: *Dissecting aneurysm of the descending aorta.* Arch. Surg. 110,632, 1975.
60. Seybold-Epting W., Meyer J., Hallman G.L., Cooley D.A.: *Surgical Treatment of acute dissecting aneurysms of the ascending aorta.* J. Cardiovasc. Surg. 18,43, 1977.
61. Schlatmann T.J.M., Becker A.E.: *Histologic changes in the normal aging aortae: implications for dissecting aortic aneurysm.* Am. J. Cardiol. 39,13, 1977.
62. Schlatmann T.J.M., Becker A.E.: *Pathogenis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes.* Am. J. Cardiol. 39,21, 1977.
63. Shumway N.E., Griepp R.B.: *Surgical therapy of dissection of the aorta.* In: Lethal diseases of the ascending aorta. C.E. Anagnostopoulos ed. University Park Press, Baltimora, 1976, pg. 124-128.
64. Symbas P.N., Raizner A.E., Tyras D.H.: *Aneurysm of all sinuses of Valsava in patients with Marfan's syndrome: an unusual late complication following replacement of aortic valve and ascending aorta for aortic regurgitation and fusiform aneurysm of ascending aorta.* Ann. Surg. 174,902, 1971.
65. Thomas C.S., Alford W.C., Burrus G.R., Frist R.A., Stoney W.S.: *The effectineness of surgical treatment of acute aortic dissection.* Ann. Thor. Surg. 26,42, 1978.
66. Vosschulte K.: *Surgical correction of coarctation of the aorta by an isthmusplastic operation.* Thorax 16,338, 1961.
67. Waldhausen J.A., Nahrwold D.L.: *Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 51, 532, 1966.

68. Wheat M.W. Jr., Palmer R.F.: *Drug Therapy for dissecting aneurysms.* Dis. Chest. 54,62, 1968.
69. Wheat M.W.: *Dissecting aneurysm of the aorta.* In: Gibbon's Surgery of the Chest. Saunders, Philadelphia, 1977.
70. Wolfe W.G., Oldham H.N., Rankin J.S., Moran J.F.: *Surgical treatment of acute ascending aortic dissections.* Ann. Surg. 197,738, 1983.

N. D. DEL SECOLO, G. LAVALLE, E. BUCCINO, L. VONA
Unità Sanitaria Locale n. 1 - «Vulture Alto Bradano» - Presidio Ospedaliero di Melfi
Divisione di Chirurgia Generale: Primario Dr. N.D. DEL SECOLO

LE LESIONI TRAUMATICHE DEL COLON
Nostra esperienza

Abbiamo ritenuto opportuno portare all'attenzione di Voi colleghi le lesioni traumatiche del colon in quanto negli ultimi anni ci siamo trovati spesso ad affrontare tale patologia con la problematica che essa comporta.

Il notevole incremento percentuale di tali lesioni, verificatosi negli ultimi anni nella nostra zona, è dovuto in massima parte alla maggiore frequenza degli incidenti stradali e del lavoro (vedi vicinanza autostrade e polo industriale) e all'aumento diffuso della criminalità (tossicodipendenti e gruppi etnici).

Le lesioni traumatiche del colon sono però certamente meno frequenti rispetto a quelle del tenue, per la posizione più protetta del colon che meno lo espone alle lesioni traumatiche.

Esse sono per lo più dovute a ferite addominali penetranti e a traumi addominali chiusi.

Si calcola che il grosso intestino risulti coinvolto nel 3 - 5% dei traumi chiusi dell'addome e nel 15 -35% delle ferite penetranti, rispettivamente nella vita civile e nel periodo bellico.

Spessissimo la lesione traumatica del colon è associata a quella del tenue e di altri organi. Sono in genere lesioni singole ed eccezionalmente multiple.

Le lesioni del colon possono verificarsi in varie maniere:

1) Per una forza applicata dall'interno del lume intestinale (sigmoidoscopia, colonscopia, polipectomia endoscopia, esame baritato).
2) Per traumi chiusi avvenuti dall'esterno (lesioni da schiacciamento senza ferita esterna).
3) Lesioni aperte per ferite penetranti (arma da fuoco o da punta).

Per quanto riguarda la localizzazione, esse sono più frequenti a livello del trasverso, del colon sinistro, meno a livello dell'ascendente, del cieco e del retto.

Raramente tali lesioni comportano la sezione completa dell'organo; più frequentemente si tratta di lesioni parziali di dimensioni varie, associate spesso a disinserzione dei mesi, con parziale devascolarizzazione ed emorragia.

Per quanto riguarda la diagnosi, in genere essa è abbastanza agevole anche se non caratterizzata da segni specifici.

La storia naturale delle lesioni coliche in genere è più grave di quelle dell'intestino tenue in quanto la contaminazione fecale e la peritonite si sviluppano precocemente per il contenuto altamente settico del colon.

Poche sono le condizioni acute endoaddominali in cui il fattore tempo è più importante, ai fini dell'esito terapeutico.

Da un'ampia disamina della letteratura mondiale, abbiamo potuto rilevare che esistono ancora discussioni a riguardo del trattamento chirurgico da privilegiare, riparazione primitiva (sutura o resezione), resezione con o senza anastomosi di protezione o la esteriorizzazione della lesione.

La scuola Anglosassone privilegia, a seguito dell'avvento degli antibiotici e del miglioramento delle tecniche anestesiologiche e rianimatorie, la riparazione primitiva in un sol tempo senza derivazione esterna o esteriorizzazione della lesione.

Essa porta a favore di tale orientamento tutta una serie di argomentazioni, suffragate da una notevole riduzione dell'insorgenza di complicanze e una sensibile diminuzione dell'indice di mortalità.

(Non riportiamo i dettagli tecnici e le statistiche rilevate in quanto sono a Voi noti).

Naturalmente si pongono alla base di tale atteggiamento chirurgico alcune condizioni quali quella che venga effettuato il trattamento terapeutico nel più breve lasso di tempo possibile (cinque - sei ore), che si effettui sempre una buona profilassi antibiotica pre, intra e post-operatoria e che si osservi una corretta tecnica chirurgica.

CASISTICA CLINICA

Riportiamo d'appresso alcuni dei casi clinici venuti alla nostra osservazione negli ultimi anni.

C.L. anni 69, Sesso M. Ricoverato d'urgenza presso la nostra divisione con diagnosi di addome acuto.

Il paziente non presenta nell'anamnesi remota particolari rilievi se non un ricovero ospedaliero nei mesi addietro per megacolon (xgraficamente accertato).

Nell'anamnesi prossima riferisce trauma addominale chiuso alcune ore prima, ma di modesta entità.

All'esame obiettivo il soggetto si presenta in buone condizioni di salute.

L'addome è disteso, dolente, poco trattabile, con evidente contrattura ai quadranti bassi e Blumberg positivo.

Le indagini complementari eseguite d'urgenza evidenziano alla xgrafia diretta addome, la presenza di piccole falce d'aria sottodiaframmatica. Per il resto sono nella norma.

Si decide l'intervento chirurgico che consente di constatare una peritonite stercoracea determinatasi in seguito a scoppio del sigma. Infatti, dopo aver rimosso numerosi fecalomi, si rileva la presenza di un'ampia lacerazione del sigma distale sul versante antimesenterico; subito al disotto di tale lacerazione si reperta una tumefazione stenosante del giunto sigmoido rettale.

Valutata la condizione, si procede ad ampia resezione del sigma con anastomosi colo-rettale (termino-terminale) e confezione di colostomia a canna di fucile sul trasverso.

L'esame istologico del pezzo asportato conferma la natura adenocarcinomatosa della tumefazione stenosante.

Il decorso post-operatorio è senza storia se si esclude una piccola deiescenza della ferita cutanea guarita dopo venticinque giorni.

Nei controlli successivi fino a due anni non si è rilevata alcuna recidiva della lesione carcinomatosa.

D.F. anni 39, Sesso F. Ricoverata d'urgenza presso la nostra divisione per ferita da punta penetrante in addome.

Nell'anamnesi prossima la paziente riferisce di essere stata colpita con un coltello dal marito.

All'esame obiettivo locale si rileva la presenza di una ferita da punta e taglio a livello della fossa iliaca sinistra; inoltre, sono ben rilevabili i segni clinici di irritazione peritoneale.

Alla laparotomia esplorativa si evidenzia la presenza di una ferita penetrante il colon trasverso dal bordo antimesenterico fino al bordo mesenterico con formazione di ematoma di piccole dimesioni nel mesocolon.

Si procede a sutura lineare delle due lesioni coliche e a toilette della cavità addominale.

La paziente viene dimessa guarita in tredicesima giornata.

Q.G. anni 32, Sesso M. Ricoverato d'urgenza in seguito ad infortunio sul lavoro (schiacciato da una pala meccanica contro blocchi di cemento).

Presenta all'esame obiettivo eviscerazione per ferita lacero-contusa della parete addominale con sezione completa della parete muscolo-aponevrotica destra e sinistra, (la breccia è lunga circa cm. 10, a decorso orizzontale interessante il mesogastrio) e protrusione di anse intestinali posteriormente a livello della fossa lombare sinistra (dalla cresta iliaca superiore posteriore sinistra fino a cm. 4 dalla colonna vertebrale con decorso orizzontale).

Si procede all'intervento chirurgico d'urgenza che mette in evidenza, dopo la riduzione dei visceri erniati, un abbondante emoperitoneo da lesioni di vasi del ventaglio mesenterico, la lacerazione del mesentere in più punti, la necrosi di un tratto di ileo che viene resecato e anastomizzato; il sigma per un tratto di circa cm. 10 è disinserito dal suo meso (che viene ricostruito) e gli strati sieroso e muscolare sono scompaginati, mentre il manicotto mucoso è integro.

Si riparano le lesioni riscontrate e si provvede a ricostruire per strati la parete del sigma nel tratto leso, il quale, per opportuna cautela, viene esteriorizzato.

La ricostruzione della parete addominale per le ampie lacerazioni muscolari risulta difficoltata.

Il decorso post-operatorio è buono fino alla 15° giornata (eccettuato un modico versamento pleurico facilmente dominato); in tale epoca compare una deiescenza puntiforme della parete del tratto di sigma esteriorizzato.

In 42° giornata viene chiusa la fistola sigmoidea e l'ansa viene riposta in sede addominale. In 54° giornata comparsa di fistola enterocutanea che viene trattata con N.P.T.

B.P. anni 38, Sesso M. Ricoverato d'urgenza per ferita da arma da fuoco.

All'esame obiettivo il paziente presenta chiari segni di shock e a livello della fossa iliaca di destra si rilevano fori di ferita da arma da fuoco disposti a raggiera con un foro centrale più grande dal quale protrude un'ansa colica.

Posteriormente, in sede para-vertebrale destra, altra ferita da arma da fuoco (foro d'uscita con le caratteristiche già descritte: fori a raggiera, almeno 7, dai quali geme sangue).

Dopo terapia rianimatoria si procede ad intervento chirurgico che permette di constatare che il colon di destra dal cieco fino a metà del trasverso è tutto maciullato anteriormente ed ampiamente aperto in più punti sulla parete posteriore, inoltre, la doccia parieto-colica di destra è squarciata in tutta la sua estensione, il meso dell'angolo colico destro è infarcito di sangue, la loggia renale è aperta ma il rene appare indenne da lesioni.

Si esegue emicolectomia destra con anastomosi ileocolica sul trasverso latero-laterale.

Dopo accurata toilette chirurgica addominale e riparazione delle lesioni associate si procede alla plastica della parete escindendo la ferita da arma da fuoco.

Il paziente decede in 3° giornata per grave insufficienza renale, dato confermato dall'esame autoptico, il quale ultimo ha evidenziato, inoltre, una necrosi acuta delle surrenali.

M.P. anni 54, Sesso F. Ricoverata presso la nostra divisione per grave shock anemico in soggetto con ferita da arma da fuoco penetrante in addome a livello della regione splenica.

La paziente si presenta alla nostra osservazione in gravissime condizioni con una grossa ferita (diametro 6 cm.) da arma da fuoco (fucile a pallettoni sparato a bruciapelo) a livello della regione del fianco sinistro.

L'intervento chirurgico eseguito d'urgenza consente di determinare la presenza di un abbondante emoperitoneo da ferita trapassante della milza, la rottura del colon trasverso, della flessura colica sinistra e della porzione prossimale del colon discendente (tali segmenti appaiono sbrindellati dalla rosa di pallini).

Dopo aver eseguito come primi atti la splenectomia e l'emicolectomia sinistra con anastomosi trasverso-sigmoideo latero-laterale e ano cecale provvisorio, si è proceduto alla riparazione di altre lesioni perforanti la parete anteriore e posteriore dello stomaco, il ligamento gastro-colico, il ligamento gastro-epatico, il digiuno a livello del Treitz, il pancreas, la faccia inferiore del fegato e la radice del ventaglio mesenterico. Il retroperitoneo in preda ad infarcimento emorragico viene drenato ampiamente.

La paziente muore dopo 24 ore per lo shock irreversibile, l'esame autoptico conferma la causa di decesso.

COMMENTO

Abbiamo voluto analizzare criticamente la nostra esperienza circa il comportamento chirurgico più idoneo da mantenere di fronte a tale patologia e ci siamo convinti, alla luce della letteratura specialistica, che esso non può essere standardizzato. Bisogna opportunamente adottare un atteggiamento eclettico, valutanto di volta in volta le condizioni locali e generali del paziente e le eventuali lesioni associate e scegliere poi il tipo di tattica chirurgica più idonea al singolo caso.

Il trattamento deve essere scelto a seconda dell'importanza della lesione, dell'interessamento peritoneale e delle condizioni generali del paziente; qualora le condizioni locali lo permettano sarà sufficiente la chiusura in un tempo della breccia, se invece ci si trovi in presenza di esteso inquinamento e più lesioni, si dovrà scegliere tra l'esteriorizzazione e la resezione con anastomosi e ano di protezione.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Bevilacqua, A. Anselmi, L. Tavecchio, I. Lamarina, P. Longoni, A. Nardone, M. Vigorelli: «*Le lesioni traumatiche del grosso intestino in pratica civile. Revisione della casistica*». Urg. Chirurg. Comment. Vol. 8., n. 3 205-213, Settembre 1985.
2. A. Campanelli, F. Silvestri, G. Mauro, E. Gargano: «*Traumi del colon*». Urg. Chirurg. Commenti. Vol. 8, n. 1 73-81, Marzo 1985.
3. G. Giordanengo: «*Chirurgia dell'addome*». Pratica chirurgica d'Urgenza. Minerva Medica 43-45, 1963.
4. J.C. Goligher: «*Chirurgia dell'ano, del retto e del colon*». Piccin Editore Padova 73-81, 1922.
5. Garfinkle, S.E. Cohen, S.E., Matolo, N.M., et. al.: «*Civilian colon injuries Chaning concepts of Management*». Ann. Surg. 109-402-404, 1974.
6. Kirpätrick, J.R., Rajpal, S.G.: «*The injured colon: Therapeutic considerations*». American, J. Surg. 129: 187-191, 1975.
7. Locicero, J., Tajima, T. Drapanas, T.: «*A half century of experience in the manegement of colon injures*». Chaning concepts J. Trauma, 15: 575-597, 1975.

8. Matolo, N.M., Choen, S.E. n. Wolfman, E.R.: «*Experimental evalutation of primary repair of colonic injuries*». Ann. Surg. 111: 78-80, 1976.
9. Matolo, N.M., Wolfman, E.F.: «*Primary repair of colon injuries; A critical evalutation*». J. Trauma 17: 554-556, 1977.
10. G. Meo-B. Agheomo, A. Bonini: «*Sulle ferite penetranti addominali*» Minerva Chirurgica Vol. 35, n. 4 233-242, 1980.
11. Moore, E.E., Dunn, E.L., Moore, J.B. et al: «*Penetrating addominal trauma index*». J. Trauma, 21: 439-445, 1981.
12. Multherin, J.L., Sawyers, J.L.: «*The evalutation of three methods for managing penetrating colon injuries*». J. Trauma, 15: 580-587, 1975.
13. Robbs, J.V.: «The alternative to colosting for the injured colon». S. Afr. Med., J. 52: 95-97, 1978.
14. Steele, M;, Blaisdell, F.W.: «*Treatment of colon injuries*». J. Trauma 17: 551-562, 1977.
15. Thompson, J.S., Moore, E.E., Moore, J.B.: «*Comparison of penetrating injuries of the right and left colon*» Ann. Surg. 193: 414-418, 1981.
16. M. Valle, A. Cozza, D. Balducci, D. Serafini, M. Morelli, Preziuso, G. Bontempi: «*Urgenze chirurgiche del colon*» Minerva Chirurgica Vol. 38, n. 10 679-685, 1983.

V. DE NARDO, G. LAPADULA, O. SOLIGNO, R. PENNA
Unità Sanitaria Locale n. 1 «Vulture Alto Bradano» - Presidio Ospedaliero di Melfi
Divisione di Pediatria - Primario: Dr. V. DE NARDO

LA SCLEROSI TUBEROSA DI BOURNEVILLE
CASO CLINICO

RIASSUNTO

Viene presentato un caso di Sclerosi Tuberosa. La paziente è vivente, ha 9 anni, frequenta la terza elementare ed è in trattamento con anticonvulsivanti. È stata seguita sin dai primi mesi di vita.

INTRODUZIONE

Un caso di Sclerosi Tuberosa capitato alla nostra osservazione ci ha indotto a segnalarlo per sottolineare le problematiche che ha comportato e che comporterà nel futuro. La Sclerosi Tuberosa fu descritta per la prima volta da Von Recklinghausen nel 1863. Bourneville, nel 1880, la denominò Sclerosi Tuberosa riferendosi ai tumori cerebrali simili a tuberi.

Vogt, nel 1908, segnalò la triade caratteristica: adenoma sebaceo, deficienza mentale, epilessia. La forma completa può coinvolgere: reni

cervello, pelle, occhi, polmoni, cuore ed ossa. L'incidenza varia da 1:20.000 ad 1:300.000, aumenta quando si includono le forme incomplete. Si manifesta in maniera eguale nei due sessi, predomina nella razza bianca ed è segnalata in tutte le razze.

QUADRO CLINICO

Gli attacchi convulsivi possono essere di qualsiasi tipo ed iniziano durante il primo anno di vita. Gli spasmi in flessione dovrebbero far pensare anche alla Sclerosi Tuberosa. L'EEG è sempre anormale e le alterazioni non sono nè specifiche nè diagnostiche. Il ritardo mentale è una caratteristica frequente di questa malattia soprattutto nei pazienti in cui le convulsioni iniziano molto presto. Le lesioni cutanee sono di grande valore diagnostico. L'adenoma sebaceo è presente nell'80% dei casi. Si tratta di angiofibromi che si localizzano nelle regioni nasogeniene con distribuzione a farfalla. Le macchie zigrinate, sono aree di colore verde-giallastro, coriacee, di cute ispessita, descritte nel 20-70% dei casi.

I fibromi periungueali e subungueali si manifestano negli adolescenti. Le aree ipopigmentate sono evidenti alla nascita, sono macchie ovali, biancastre di 1-6 cm. di lunghezza. Istologicamente presentano melanociti che producono poca melanina, mentre nella vitiligine sono ridotti i melanociti. Altre lesioni cutanee comprendono: noduli sottocutanei, macchie caffè-latte, macchie cervicali, fibromi gengivali, tumori del cuoio capelluto. Astrocitomi retinici e facomi sono presenti nel 30-50% dei casi. Si tratta di tumori piatti lontani dalle papille o bianchi e multinodulari vicini alla papilla ottica. I facomi sono asintomatici o, raramente, grandi da interferire con la vista. Altre lesioni sono: l'atrofia ottica, il papilledema secondario ad ipertensione endocronica provocata da gliomi o tumori ventricolari, colobomi, cataratta.

Le alterazioni scheletriche sono asintomatiche, possono interessare qualsiasi parte dello scheletro e sono costituite da aree di sclerosi che interessano il cranio, calcificazioni alle ossa frontali e parietali. La colonna vertebrale, la pelvi, le costole, le ossa lunghe presentano aree di sclerosi in cui sono presenti formazioni cistiche. Le mani e i piedi possono presentare formazioni ossee periostali e cisti falangee piú frequenti nelle mani. I reni cistici e gli amartomi renali ingrandiscono lentamente, raramente vanno incontro a degenerazione maligna. Possono essere asintomatici e possono presentare dolore al fianco o masse palpabili. Si evidenziano mediante urografia, TAC ed arteriografia renale. La biopsia è sconsigliata per il pericolo di emorragia. Raramente

può essere coinvolto il polmone, il quale presenta degenerazione cistica, in tal caso il sintomo più comune è la dispnea, che si manifesta dopo i 20 anni di età. La malattia progredisce lentamente e si conclude con la morte per cuore polmonare o pneumotorace spontaneo.

I rabdomiomi o amartomi cardiaci benigni, benchè rari, che insorgono in ragazzi o bambini, sono multipli e possono coinvolgere le cavità cardiache. L'Rx torace mostra ingrandimento dell'aia cardiaca e l'angiografia evidenzia un tumore intracardiaco.

CASO CLINICO

La bambina M.P. è stata ricoverata presso la divisione di Pediatria dell'ospedale di Venosa il giorno 11-4-1978. Nessuna manifestazione cutanea che potesse richiamare la Sclerosi Tuberosa a carico dei nonni e degli zii. Madre 22 anni sana, casalinga; padre 28 anni sano, meccanico.

FIG. 1 - ADENOMA SEBACEO DI PRINGLE

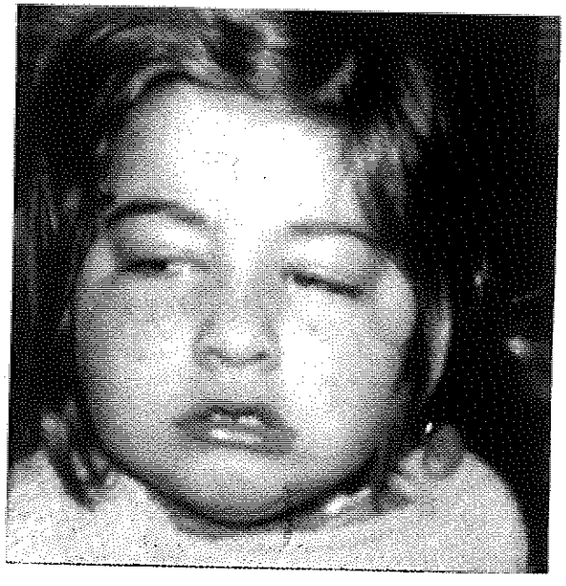
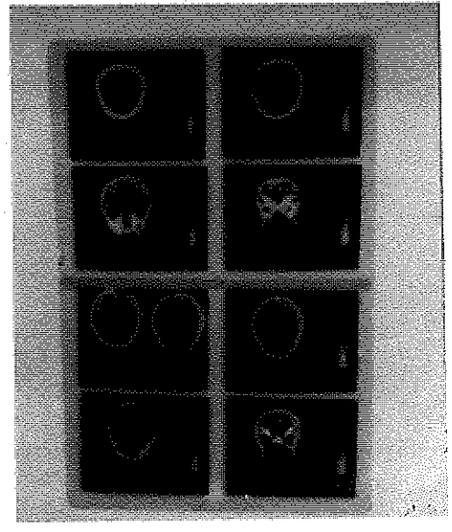


FIG. II - MACCHIA ZIGRINATA

FIG. III - CALCIFICAZIONI CEREBRALI IN TIPICA SEDE PERIVENTRICOLARE



La paziente è nata da un parto eutocico con periodo neonatale normale. Peso nascita Kg. 3,9; allattamento materno per nove mesi. Stava seduta a 7 mesi; primi passi 15 mesi, primi denti 12 mesi, prime parole 10 mesi. Dall'età di un mese presenta clonie alla palpebra, alla guancia ed all'arto superiore sinistro. Queste manifestazioni convulsive si ripetevano circa 20 volte nel corso della giornata. In seguito a terapia con phenobarbital, prescritta da un sanitario, il numero degli accessi si riduceva, ma persistevano.

La paziente all'ingresso aveva 11 mesi, presentava un esame obiettivo normale, non aveva macchie ipopigmentate, nè segni neurologici tranne le clonie che si ripetevano a salve nella giornata.

È stata sottoposta a due cicli di terapia con ACTH della durata di un mese. Nel corso della terapia corticotropinica la sintomatologia convulsiva scompariva totalmente, salvo a ripresentarsi dopo alcuni giorni dalla interruzione della terapia. L'EEG mostrava un tracciato disritmico non ipsaritmico. L'Rx cranio era normale.

All'età di quattro anni durante una visita ambulatoriale abbiamo notato la classica sintomatologia cutanea che ha chiarito la diagnosi: l'adenoma sebaceo di Pringle al volto con la caratteristica disposizione a farfalla e la macchia zigrinata di colore grigiastro in regione lombosacrale. La paziente veniva sottoposta ad Rx cranio, Rx torace, pielografia discendente, ECG che risultavano normali. La TAC cerebrale evidenziava calcificazioni cerebrali in tipica sede periventricolare. L'esame del fundus era normale. In seguito i genitori hanno avuto un altro figlio, che ha 4 anni ed è normale. Attualmente la paziente ha 9 anni, frequenta la terza elementare, sa leggere e scrivere ma è seguita da un insegnante di sostegno.

È in trattamento con anticonvulsivanti.

PROGNOSI E TRATTAMENTO

La Sclerosi Tuberosa benchè lentamente progressiva è compatibile con intelligenza normale e lunga vita. Il trattamento consiste nel somministrare anticonvulsivanti e nel consiglio genetico. Questi pazienti possono morire per complicanze del Sistema Nervoso Centrale, amartomi viscerali o coinvolgimento del polmone.

GENETICA

La genetica rimane oscura. L'eredità si considera autosomica

dominante con espressività fenotipica notevole. Molti sono i casi dovuti a nuove mutazioni. L'esame dei membri della famiglia dei casi affetti, includendo la TAC, dimostrerebbe una più alta incidenza familiare. Adulti con adenoma sebaceo, macchie zigrinate, fibromi subungueali, nevi bianchi, presentano il 50% di probabilità di avere figli affetti. Per i genitori normali con un figlio affetto il rischio è minimo.

DISCUSSIONE

Il caso clinico descritto è paradigmatico per la sintomatologia clinica. La sensibilità della sindrome convulsiva alla sola terapia corticotropinica faceva pensare ad un danno organico cerebrale confermato, al 4° anno di vita, dalla comparsa della sintomatologia cutanea che chiariva la diagnosi di Sclerosi Tuberosa di Bourneville senza dubbio.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Lorusso, G. Clocchiatti, G.G. De Luca: *La Sclerosi Tuberosa di Bourneville. Diagnosi precoce nel bambino della prima infanzia.* Min. Ped. 31,296, 1979
2. M. Majeson, D. Villa, R. Cottini, G. Armocida: *Considerazioni su un caso di Sclerosi Tuberosa di Bourneville con associato quadro di amiotrofia neuritica.* Min. Med. 70,1216, 1979
3. G. Gemme, E. Bonidi, G. Ruffa, P. Patrone, F. Cardillo Piccolina; *Rara associazione di Sclerosi Tuberosa di Bourneville ed oftalmoplegia esterna progressiva.* Min. Ped. 31,344, 1979
4. Bebard A., Richardet J.M., Brissaud H.E.: *La Sclerosi Tuberosa di Bourneville chez l'enfant. Etude de trente cas.* Sem. Hop. Paris, 1979. 55, n. 21-22, 1065-1072
5. Amin Y. Barakat, M.D.E. Cochran MD: *Tuberous Sclerosis report of nine case and a review.* Cl. Ped. vol. 17 n. 12, 875-879. December 1978
6. Hugh P., Monaghan MB., Bernice R. Krafchik Ch.B., Donne L. Mac Gregor, MD. Charles R. Fittz MD.: *Tuberous Sclerosis complex in children.* Am.J. Dis Child. Vol 135, 912-917, oct. 1982
7. Tadashi Tsuchida, Kenichi Kamata, Masaharu Kawamata, Kohér Okada, Ryuichi Tanaka, Yo Oyache: *Brain Tumors in Tuberous Sclerosis.* Report of 4 cases. Child's Brain 8:271,283, 1981

8. Norbert Gleicher, M.D., Charles, T. Milano, M.D., Allan E. Rubenstein, M.D. and Liana Deligdisch, M.D.: *Phakomatoses in reproductive medicine.* The Mount Sinai J. of Medicine Vol. 47, n. 3 May-June 311-316, 1980
9. J. Winter *Computed tomography in diagnosis of intracranial tumors versus tubers in Tuberous Sclerosis.* Acta Radiologica Vol. 23 Fasc. 4, 333-344, 1982
10. Manuel R., Gomez M.D., Nancy L. Kuntz, M.D., and Barbara F. Westmoreland, M.D.: *Tuberous Sclerosis, earli onset of seizures, and mental subnormality: study of discordant homozygous twins.* neurology 32: 604-611, 1982
11. F. Vrubel, M. Skàlovà, P. Novàk and M. Strmiska. Urol. Int. 34: 62-69. 1979
12. Chalub E.G. *Neurocutaneus syndromes in children.* Ped. Clin. N. Amer. 23; 499, 1976
13. Andrè J.M., Schmitt J., Kissel P.: *Classification generale et limites nosologiques des phacomatoses.* J. Genet. Hum. 23 (suppl.) 187, 1975
14. Fois A., Pindinelli C.A., Berardi R.: *Early signs of Tuberous Sclerosis in infancy and childood.* Helv. Pediat. Acta, 28, 313, 1973

A. BACCHINI, M.L. GRAZIANO, G. STRANGIO
Unità Sanitaria Locale n. 1 - «Vulture Alto Bradano» di Venosa
Servizio di Igiene, Prevenzione e Sanità Pubblica

UTILIZZO DEI FARMACI NELLA MEDICINA DI BASE DELL'USL N. 1 DI VENOSA

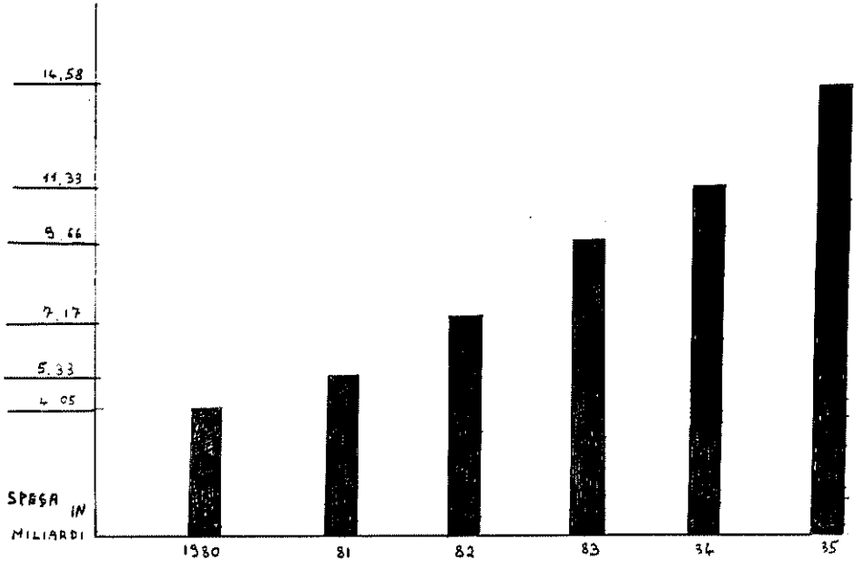
INTRODUZIONE

Con questo lavoro intendiamo portare all'attenzione dei medici e di tutti gli altri operatori sanitari una serie di dati e di osservazioni sulla spesa farmaceutica nell'USL n. 1 di Venosa (Pz).

Obiettivo del lavoro è quello di stabilire le cause dell'incremento della spesa farmaceutica in questi ultimi anni nella USL e in alcuni centri in particolare (Tab. E).

L'USL dove operiamo comprende 19 Comuni. La popolazione assistita è costituita da 103.763 unità. Il Servizio Farmaceutico è gestito da 27 farmacie distribuite nei vari Comuni. I Medici e i Pediatri convenzionati con l'USL sono 106 al dicembre 1985.

TAB. E - SPESA IN MILIARDI U.S.L. N. I

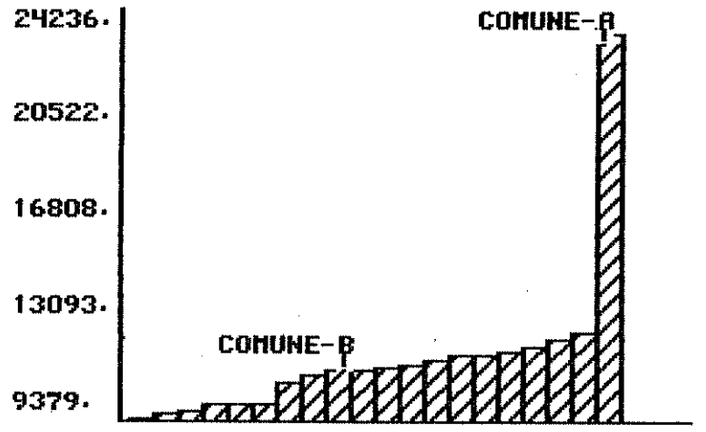


MATERIALE E METODI

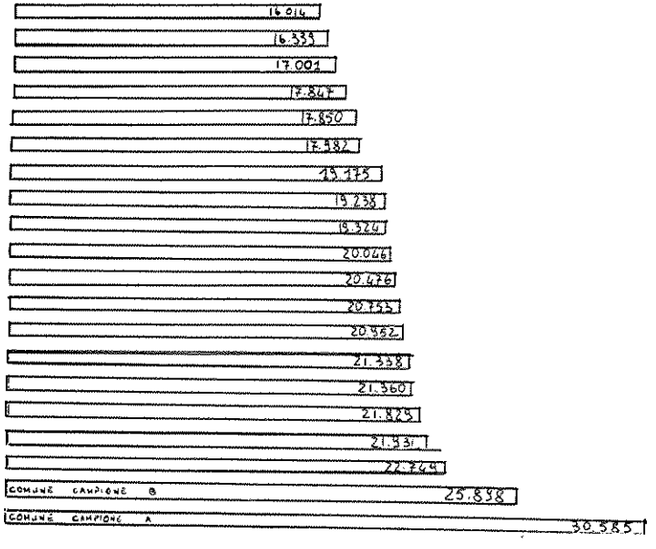
Sono stati analizzati i dati relativi al costo medio Lordo per ricetta (rapporto tra spesa totale lorda e numero di ricette) nei vari Comuni dell'USL nei seguenti periodi:

a) terzo trimestre 1982 (tabella D);
b) luglio 1985 (tabella A);
c) agosto 1985 (tabella B);
d) settembre 1985 (tabella C).

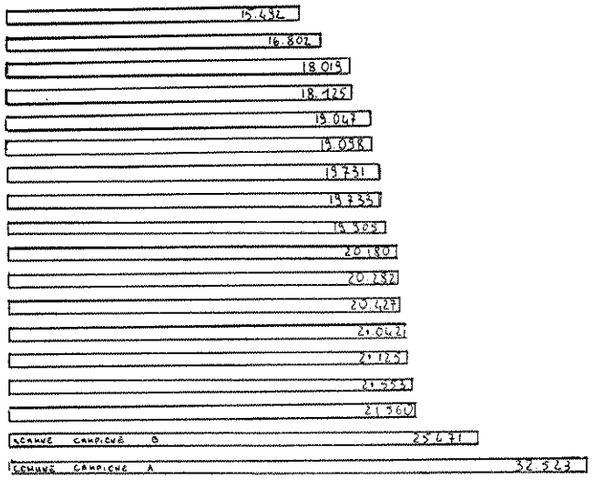
TAB D - COSTO MEDIO RICETTA III° TRIMESTRE 1982



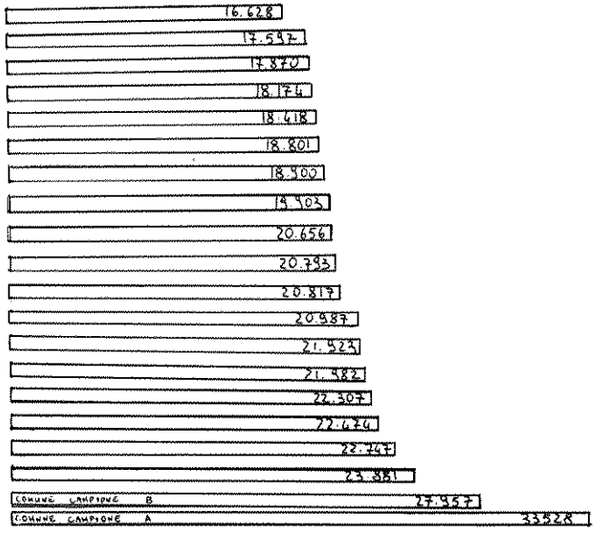
TAB. A - COSTO MEDIO RICETTA LUGLIO



TAB. B - COSTO MEDIO RICETTA AGOSTO



TAB. C - COSTO MEDIO RICETTA SETTEMBRE



È stato scelto il mese di settembre 1985 come mese campione per una analisi qualitativa dettagliata sull'uso dei farmaci.

La scelta è caduta su questo mese perchè:

1) si tratta di un periodo caratterizzato da minore incidenza di processi influenzali e infettivi rispetto alla stagione invernale;
2) la popolazione in questo periodo è più stabile nei luoghi di residenza essendo poco influenzata dal flusso migratorio estivo.

L'analisi qualitativa sull'uso dei farmaci è stata effettuata su due Comuni: A - B che hanno (Tab. A-B-C) il primato del costo medio lordo per ricetta nel luglio, agosto, settembre 1985.

Il Comune A risulta inoltre al primo posto come costo medio lordo della ricetta anche nel 3° trimestre 1982 (Tab. D).

Sono state analizzate tutte le ricette pervenute, dalle farmacie dei Comuni A-B, relative al suddetto periodo, al servizio farmaceutico della USL n. 1.

Ogni farmaco prescritto è stato classificato tenendo presente:

1) il nome commerciale
2) la casa farmaceutica produttrice
3) il principio attivo
4) il costo di una unità
5) le rispettive spese totali.

Tutti i farmaci prescritti sono stati classificati secondo i seguenti gruppi terapeutici:

1) ANALGESICI
2) ANTIASTENICI ED ENERGETICI
3) ANTIBIOTICI
4) ANTIIPERTENSIVI
5) ANTIINFIAMMATORI-ANTIALLERGICI
6) BRONCOPOLMONARI
7) CARDIOVASCOLARI
8) DERMATOLOGICI-OCULARI-OTORINOLARINGOIATRICI
9) GASTROINTESTINALI
10) METABOLICI
11) NEUROLOGICI
12) SIERI E VACCINI
13) VITAMINE E COENZIMI.

La carnitina è stata classificata nel gruppo dei farmaci antiastenici ed energetici considerando l'attuale orientamento della farmacologia che mette in rilievo il ruolo fisiologico della molecola nei processi energetici mitocondriali.

La citilcolina è stata classificata tra i farmaci cardiovascolari considerando il suo uso prevalente nelle cerebrovasculopatie arteriosclerotiche, nei postumi di emorragie cerebrovascolari, trombosi e infarti cerebrali.

Con il metodo sopra specificato sono stati classificati n. 7036 farmaci prescritti, nei Comuni A e B nel mese di settembre 1985, dai medici di base e pediatri convenzionati. I farmaci sono stati forniti alla popolazione assistita dalle farmacie convenzionate dei Comuni A e B come risulta dal riscontro delle ricette spedite al servizio farmaceutico dell'USL. Non è stato possibile effettuare il controllo e la verifica con la diagnosi clinica, effettuata dal medico convenzionato, essendo quest'ultima indicata sui tronconi dei ricettari ancora non pervenuti all'USL.

Sono stati inoltre calcolati gli indici di prescrizione, relativi ai due Comuni A e B, che indicano quante ricette, quante prescrizioni e quante unità di prodotti farmaceutici sono stati compilati dai medici per ogni assistito.

Questi dati sono stati confrontati con quelli ottenuti dall'USL n. 25 della Regione Veneto ed illustrati al Convegno Hospital 84 Palazzo degli affari Bologna (1).

I dati relativi agli indici di prescrizione dei due comuni confrontati con i dati della USL 25 di Verona sono sintetizzati nel quadro seguente:

	Comune A	Comune B	USL 25 VR
Rapporto ricette/assistito	0,44	1,13	0,70
Prescrizioni per assistito	0,94	1,78	1,05
Unità per assistito	1,59	3,56	1,65
N. prescrizioni/n. ricette	2,13	1,57	1,60
N. Unità/n. ricette	3,60	3,14	2,52
N. Unità/n. prescrizioni	1,68	2,00	1,57

DATI E RISULTATI

Con il metodo sopra indicato i farmaci sono stati classificati secondo gruppi terapeutici comuni.

Nel quadro seguente vengono riportate le percentuali rispetto alla spesa totale di ogni gruppo terapeutico nei due Comuni:

	Comune A	Comune B
Antibiotici	27,67%	22,46%
Antiastenici-energetici	15,57%	9,72%
Cardiovascolari	13,57%	19,73%
Gastrointestinali	10,86%	10,86%
Metabolici	8,36%	12,90%

Antinfiammatori-allergici	7,22%	10,38%
Antiipertensivi	5,30%	2,86%
Dermo-oculari-otorini	4,25%	5,43%
Broncopolmonari	2,60%	2,57%
Vitaminici	2,08%	0,94%
Neurologici	1,20%	1,14%
Analgesici	0,83%	0,65%
Sieri e vaccini	0,49%	0,30%

È stata quindi effettuata una analisi più dettagliata dei cinque gruppi terapeutici (antibiotici, antiastenici, cardiovascolari, gastrointestinali e metabolici) che incidono percentualmente in maniera più rilevante sulla spesa totale, infatti nel loro insieme questi gruppi incidono per il 76,03% nel Comune A e per il 75,67% nel Comune B.

Per quanto riguarda l'uso degli *antibiotici* si è notato un notevole uso di cefalosporine. Queste rappresentano l'84,69% di tutti gli antibiotici usati nel Comune A e l'89,02% nel Comune B.

Le cefalosporine usate nel Comune A sono state le seguenti con accanto le relative percentuali:

- Cefuroxima (cefalosporina di II generazione) uso parenterale:	75,30%
- Cefatrizina (cefalosporina di II generazione) uso orale:	15,15%
- Cefazolina (cefalosporina di I generazione) uso parenterale:	5,54%
- Cefradina (cefalosporina di I generazione) uso parenterale:	2,80%
- Cefacloro (cefalosporina di II generazione) uso orale	0,85%
- Cefalexina (cefalosporina di I generazione) uso parenterale e orale:	0,36%

Nel Comune B i dati sono i seguenti:

- Cefuroxima (cefalosporina di II generazione) uso parenterale:	74,35%
- Cefazolina (cefalosporina di I generazione) uso parenterale:	18,05%
- Cefradina (cefalosporina di I generazione) uso parenterale e orale:	4,30%
- Cefalexina (cefalosporina di I generazione) uso parenterale e orale:	3,30%.

Per quanto riguarda l'analisi del gruppo terapeutico antiastenici-energetici si sono ottenuti i seguenti dati:

- nel Comune B si è registrato un notevole uso delle molecole di L-Carnitina che coprono da sole il 65% della spesa per antiastenici-energetici;
- nel Comune A nell'ambito del suddetto gruppo si è osservato un uso estremamente vario di molecole quali carnitina, arginina, derivati da estratti di corteccia surrenale, fosfatidi, metionina, derivati dall'acido-L-glutammico. La carnitina rappresenta il 17,82% della spesa per antiastenici energetici in questo comune.

Nel gruppo dei farmaci cardiovascolari è stata inserita la molecola citilcolina che viene classificata in questo gruppo anche dall'informatore farmaceutico 1985.

La spesa per questa molecola nei due comuni considerati raggiunge le seguenti percentuali nell'ambito del gruppo cardiovascolari:
- nel Comune A il 52,57%
- nel Comune B il 61,99%.

Il quarto gruppo considerato per l'elevata spesa è quello dei gastrointestinali. Nell'ambito di questo gruppo le molecole che incidono di più sulla spesa totale sono la cimetidina e la ranitidina.

Nel Comune A le due molecole incidono per l'87,25% sulla spesa totale per farmaci gastrointestinali.

Nel Comune B la percentuale relativa è del 79,86%.

Infine è stato considerato il gruppo di farmaci metabolici.

Nel Comune A, la molecola che più incide sulla spesa di questo gruppo è data dalla calcitonina che raggiunge la percentuale del 35,58% rispetto agli altri farmaci usati classificati in questo gruppo.

Nel Comune B si è osservata al contrario in questo gruppo una elevata percentuale di spesa relativa alla molecola della ferritina che incide per il 70,73%.

Qui di seguito vengono riportati due quadri riassuntivi dei due Comuni campione dove sono indicati i gruppi terapeutici e le relative molecole che maggiormente incidono sulla spesa farmaceutica:

COMUNE A:

n. ord.	Gruppo Terapeutico	%	molecola più prescritta
1°	Antibiotici	27,67	Cefuroxima
2°	Antiastenici-Energetici	15,57	L-Carnitina
3°	Cardiovascolari	13,57	Citicolina
4°	Gastrointestinali	10,86	Ranitidina e Cimetidina
5°	Metabolici	8,36	Calcitonina

COMUNE B:

n. ord.	Gruppo terapeutico	%	molecola più prescritta
1°	Antibiotici	22,46	Cefuroxime
2°	Cardiovascolari	19,73	Citicolina
3°	Metabolici	12,90	Ferritina
4°	Gastrointestinali	10,86	Ranitidina e Cimetidina
5°	Antinfiammatori-Antiallergici	10,38	Naproxene

Nota: in questo Comune il gruppo antiastenici occupa la VI posizione con una percentuale del 9,72% (la molecola più prescritta nell'ambito del gruppo è la L-carnitina).

DISCUSSIONE

La discussione riguarderà i gruppi di farmaci che incidono in modo più elevato sulla spesa farmaceutica nei Comuni A e B analizzati.

Il primo gruppo da considerare è quello degli antibiotici e di questi oltre i 3/4 della spesa sono rappresentati dalle cefalosporine. Queste molecole, immesse nel mercato, negli ultimi dieci anni, seconde alla penicilline fino al 1980, sono in seguito diventate gli antibiotici più largamente prescritti in ambiente extraospedaliero. È importante chiedersi se vi siano basi razionali nell'indicazione all'uso delle cefalosporine, oppure se queste molecole vengano usate con troppa facilità anche in sostituzione di altri antibiotici che hanno una eguale efficacia e tollerabilità ma spettro più limitato e a costo notevolmente più basso (2).

«Le cefalosporine possono essere considerate antibiotici sicuri ad ampio spettro con effetti collaterali minimi e usualmente reversibili, tuttavia sono raramente farmaci di prima scelta. Vanno considerati farmaci di primaria importanza nelle infezioni severe e resistenti ai farmaci di prima scelta o quando l'uso di questi sia controindicato» (3). Quindi nel trattamento delle infezioni batteriche ci si orienta verso la penicilline, ampicilline, cotrimossazolo come farmaci di prima scelta mentre le cefalosporine vanno usate come farmaci di seconda scelta e in particolari patologie (infezioni da stafilococco penicillasi produttore e da Klebsiella) (4) (5) (infezioni da enterobacilli gram negativi) (6).

Da valutare, inoltre, la possibilità di insorgenza di resistenze batteriche a queste molecole, che determina il venir meno di una arma efficace come la terapia antibiotica contro la patologia infettiva. Il miglior modo per ridurre l'eventuale insorgenza di resistenza è basato sulla limitazione dell'uso di questi farmaci a casi correttamente selezionati, essendo, d'altra parte, le cefalosporine, sostituibili in moltissimi casi con antibiotici ugualmente efficaci e molto meno costosi (7).

I dati riguardanti il nostro studio hanno dimostrato l'uso esclusivo di cefalosporine di prima e seconda generazione nei nostri comuni campione. A questo proposito si può affermare che le cefalosporine di prima e seconda generazione hanno un spettro quasi completo sui gram+, ma non particolarmente ampio sui gram—, questo può far si che il loro uso sia sprecato nelle infezioni banali da batteri e contemporaneamente troppo ristretto per suggerirne un impiego in casi gravi, dove necessita una terapia empirica capace di colpire più germi possibili (2).

Infine, dal nostro studio si può osservare che la cefalosporina più

usata è la cefuroxima, cefalosporina di II generazione, somministrabile solo per via parenterale. Quest'ultimo dato ci pone di fronte ad un altro interrogativo: è corretto prescrivere terapie antibiotiche parenterali in modo così elevato quanto sono possibili valide alternative come sopra indicato?

La nostra analisi ha messo in evidenza anche il notevole uso della molecola di citilcolina nei comuni campione. L'indicazione all'uso di citilcolina deriva da una sua possibile azione positiva nel decorso delle psicosindromi cerebrali diffuse.

Si tratta per adesso solo di tentativi di utilizzo di queste molecole nei processi cerebropatici dell'età involutiva (demenze senili e presenili dovuti a processi degenerativi primari ed endogeni, atrofico degenerativi del parenchima cerebrale) senza però alcuna sicurezza di ottenere un miglioramento clinico del paziente.

La somministrazione della molecola appare più indicata nelle demenze senili tipo Alzheimer-Perusini e nella malattia di Pick, sulla base del deficit di sintesi di acetilcolina (8).

D'altra parte i risultati raggiunti in pazienti con demenza primitiva trattati con colina sono incoraggianti, ma una terapia sperimentale non è giustificabile in tutti i pazienti (Davis and Yamamura 1978, Yesavage and Hollister 1978, Ferris e altri 1979). La colina ha prodotto depressione in taluni individui anziani che hanno assunto il farmaco per discinesia tardiva (9).

La somministrazione della molecola determina un incremento del rapporto acetilcolina/dopamina nel SNC, dato che una parte di questa viene convertita in acetilcolina, ciò facilita la soppressione dei movimenti involontari extrapiramidali.

Una parte maggiore della colina somministrata viene incorporata nei fosfolipidi, lecitina e sfingomielina. Si è visto che la colina è efficace nei pazienti con Morbo di Huntington (Davis e coll. 1979) e che la colina o la lecitina sono attive nella discinesia tardiva (Growdon e coll. 1978, Geleben e coll. 1979). La lecitina può forse essere una scelta più valida della colina, sebbene il ruolo di ambedue le sostanze nel trattamento di questi 2 tipi di corea non sia ancora definitivamente chiarito (9).

Un'altra molecola notevolmente prescritta e nello stesso tempo molto costosa è la L-carnitina. Si tratta di molecola il cui uso è sicuramente utile nella malattia metabolica ereditaria, probabilmente autosomica recessiva, da difetto di carnitina.

Malattia rara caratterizzata da una profonda deficienza di carnitina nel muscolo.

Talvolta il quadro miopatico è associato a manifestazioni neurologiche e/o epatiche e il difetto di carnitina è esteso al siero e ad altri organi. Vengono riportati miglioramenti con trattamento a base di L-carnitina e di cortisone (10).

Va menzionato l'uso di questa molecola anche nella terapia dello scompenso cardiaco nel cuore senile (11).

Per quanto riguarda la prescrizione della molecola come anabolizzante proteico si può affermare che la sua reale efficacia non è stata ancora stabilita (12).

Un discorso a parte necessita fare per le molecole molto costose come la ranitidina, la cimetidina, la calcitonina, la ferritina e il naproxene che maggiormente incidono sulla spesa farmaceutica nel nostro studio. Queste sostanze sembrano al momento attuale le più indicate, una volta effettuata la diagnosi, a curare la malattia relativa.

CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio indicano che una delle cause dello incremento della spesa farmaceutica a livello extraospedaliero nella USL n. 1 è da attribuire all'uso irrazionale e indiscriminato di molecole notevolmente costose quali le cefalosporine, la citilcolina, e la L-carnitina.

Una correzione della prescrizione farmaceutica mirante a considerare anche, nel momento della prescrizione, il costo del farmaco, la sua reale efficacia e le sue più precise indicazioni sembra necessario e utile per ottenere un miglioramento della qualità e del costo dell'assistenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Relazione al convegno «*Hospital* '84», Palazzo degli Affari, 29/2/1984 Bologna.
2. Medico e bambino, anno 4, n°6, giugno 1985, pagg. 455-462.
3. Medical Letter 1983, 25/57.
4. Kohler Current Therpy 1984.
5. The Medical Letter 656, 1984.
6. Vecchie e nuove cefalosporine clin. ter. 112: 45-65, 1985.
7. Sanders C.: J. Infect. Dis. 147: 585, 1983.
8. Manuale di Neurologia Clinica L. Bergamini, pag. 611, anno 1984, 2ª edizione;

9. Farmacologia Clinica e Terapia Media Ama, 1ª edizione italiana, 1983, capitolo 16.
10. Shwartz - Tiene (Manuale di pediatria, 1985).
11. Principi di terapia medica, Zanussi, 1984, pag. 323;
12. Farmacologia Medica - P. Lechat, G. Lagier, B. Rouveix, M. Vincens, S. Weber, 2ª edizione - Masson Editore.

C. PELAGATTI, M.L. GRAZIANO, G. PADULA, L. TORCIANO
Unità Sanitaria Locale n. 1 - Ospedale di Melfi
Divisione di Ostetricia e Ginecologia
Servizio di Igiene e Sanità Pubblica

IL «RISCHIO PARTO» NELL'OSPEDALE DI MELFI DAL 1977 AL 1985.

RIASSUNTO

L'analisi del fenomeno «rischio parto» condotto sui parti avvenuti nell'Ospedale di Melfi (USL n. 1 Vulture-Alto Bradano) nel periodo 1977-1985 ha messo in evidenza una netta diminuzione dei fattori negativi legati al parto evidenziando:
- aumento dei parti in Ospedale e diminuzione dei parti domiciliari;
- diminuzione della frequenza dei parti distocici e loro assestamento attorno ai valori medi nazionali (24%);
- incidenza dei T.C. con valori del 9-10% di tutti i parti;
- diminuzione della frequenza dei parti di neonati piccoli e/o grandi.

PREMESSA

Con l'espressione «rischio parto» si intendono le condizioni che comportano un pericolo per il feto, la madre o per ambedue al momento del parto.

Come per ogni altro fenomeno umano non esiste un parto totalmente privo di rischio.

Lo studio di tutte le variabili del parto ci permette di identificare tutti i fattori di rischio in modo da riconoscere condizioni in cui il rischio è: basso, medio, alto.

La conoscenza e l'identificazione precoce dei fattori di rischio al momento del parto e in genere di tutta la gravidanza sono fondamentali per attuare le necessarie misure proporzionate. È necessario tenere comunque presente che una certa quota di rischio è connaturale al parto.

Le misure assistenziali, per quanto costose e assidue, non possono eliminare il rischio, ma solo ridurre la probabilità che si verifichi ed attenuare la gravità delle conseguenze.

I fattori di rischio possono essere suddivisi secondo il seguente schema:

a) rischi facilmente evitabili;
b) rischi difficilmente evitabili;
c) rischi non evitabili.

MATERIALE E METODO

Abbiamo analizzato retrospettivamente tutti i parti espletati nell'Ospedale di Melfi dal 1977 al 1985.

Li abbiamo suddivisi per anno e li abbiamo classificati nelle due classiche categorie: 1°) eutocici (parti espletati spontaneamente per via vaginale con espulsione di un neonato che non presenta particolari problemi di rischio prevedibili); 2°) distocici (parti espletati per qualsiasi via con problemi di rischio prevedibili per le caratterisitiche del parto o del neonato).

In particolare abbiamo valutato:

a) il tipo di parto: T.C.; Ventosa; Forcipe; Assistenza al parto podalico.
b) le caratteristiche del neonato: piccolo; grande.

Abbiamo confrontato anno per anno l'incidenza dei singoli parametri valutati. Abbiamo cercato di dare una interpretazione alla variazioni più significative.

DISCUSSIONE

L'analisi dei risultati ha messo in evidenza un costante e progressivo aumento del numero dei parti presso l'Ospedale di Melfi (443 parti nel 1977 aumentati progressivamente fino a 701 parti nel 1985).

Il numero complessivo dei parti distocici è oscillato nel periodo 1977-1981 attorno a una media del 29%, è sceso a una media del 24% nel periodo 1982-1985.

L'incidenza dei neonati di peso inferiore ai 2500 grammi e di quelli superiori ai 4000 grammi, entrambi espressione di difetti socio-ambiento-alimentari, è andata progressivamente diminuendo dal 1977 in poi fino a raggiungere ai nostri giorni valori sovrapponibili a quelli nazionali.

L'aumento del numero dei parti nel presidio ospedaliero di Melfi, pur in presenza di una restrizione della natalità a livello zonale, la riduzione della percentuale dei parti distocici, la riduzione percentuale del numero dei neonati piccoli e/o grandi riteniamo sia legata alla politica sul territorio svolta negli ultimi anni dalla nostra Regione e dalla nostra USL. Tutti noi medici del presidio ospedaliero lavoriamo sia nei Consultori della nostra area e sia nell'ambulatorio dell'Ospedale dove viene svolta sia l'attività di visite ostetriche e sia la diagnostica strumentale (monitoraggio ecografico, cardiotocografia, amnioscopia).

Tutte le gravide che si rivolgono alle nostre strutture per assistenza e/o controllo vengono da noi controllate (è da ritenere che la quasi totalità della popolazione gravida del nostro territorio si rivolga almeno una volta nel corso della gravidanza alla struttura pubblica).

Col controllo sistematico di tutta la popolazione gravida è agevole individuare la popolazione a rischio: 1°) per fattori sociali (ragazze madri, gravide molto giovani, donne in disagiate condizioni socio-economiche, donne con lavoro intenso, donne con eccessi ponderali); 2°) per patologia clinica evidente (gestosi, MEN, diabete, placenta previa etc.)

Una volta individuata la donna a rischio, provvediamo alla attuazione dei presidi clinici-sociali-dietetici idonei e laddove ne ravvediamo la necessità possiamo avvalerci della preziosa collaborazione dello psicologo e delle assistenti sociali che operano in tutti i Consultori. Eventuali richieste di collaborazione in tal senso per le donne depistate in Ospedale, vengono svolte dal personale del Consultorio competente territorialmente.

La frequenza del T.C. è oscillata tra il 12% del 1981 e il 6% del 1984. La sua riduzione è dovuta essenzialmente alla politica sul

territorio che ha fatto ridurre la popolazione a rischio mentre le capacità operative della struttura ospedaliera sono rimaste invariate.

Nel periodo 77-79 il T.C. iterativo ha rappresentato il 35-50% di tutti i T.C., contro il 20-32% nei periodi successivi, pur essendo aumentato in assoluto la sua frequenza. Questo perchè l'indicazione all'uso del T.C. è aumentata facendone aumentare in assoluto il numero (uso del T.C. in tutte le primigravide con feto in presentazione podalica per cui l'incidenza della assistenza al parto podalico che rappresentava il 12% dei parti distocici nel 1977 è scesa al 5% nel 1985).

La frequenza del parto podalico per via vaginale ha avuto un andamento variabile negli anni in esame. Si è passati dal 12% del 1977 con una netta tendenza alla sua riduzione che raggiunge il massimo nel 1982 con una frequenza dell'1,90%. La sua frequenza media oggi è attestata attorno al 5%.

Riteniamo di potere spiegare questo diverso comportamento nel tempo del parto podalico con la sistematica adozione del T.C. nelle podaliche primigravide.

Oggi l'assistenza al parto podalico viene attuata alle pluripare. Si esegue ancora l'assistenza al parto podalico alle primigravide quando la paziente arriva in reparto con dilatazione tale che non è più il caso di eseguire il T.C. che continua ad essere l'indicazione per le primigravide con feto in presentazione podalica.

Il parto con applicazione di forcipe si è andato progressivamente riducendo di frequenza fino a scomparire del tutto dalla pratica corrente.

Riteniamo la scomparsa dell'uso di questo sussidio prezioso dell'arte ostetrica un fatto tanto più negativo se si considera che il suo non uso priva i medici della necessaria perizia ad usarlo nei casi di effettiva necessità.

La sua scomparsa dall'uso quotidiano è accompagnata da un notevole aumento della pessima abitudine a fare uso della manovra di compressione addominale soprattutto nelle primigravide.

L'incidenza dei parti con applicazione di ventosa, nell'ambito dei parti distocici, è aumentata progressivamente; si è passati dal 9,7% del 1977 al 17,26% del 1985 con una costante progressione. Questo aumento si è accompagnato alla diminuizione prima e scomparsa dopo dell'uso del forcipe. Interessa soprattutto le primigravide con problemi di parto prolungato da atonia e soprattutto da inadeguata preparazione della giovane madre che non offre al parto una adeguata collaborazione. Negli ultimi anni nei Consultori viene cominciata

sperimentalmente la psicoprofilassi al parto col metodo R.A.T.. I risultati finora ottenuti sono buoni e nessuna di queste donne ha mai necessitato di applicazione di ventosa.

La somma delle percentuali relative ai parti con applicazione di forcipe, ventosa, T.C., podalici rispetto al totale dei parti negli ultimi anni non ha mostrato variazioni significative e si è mantenuta su valori pressocchè costanti 24%.

CONCLUSIONI

È necessario che ogni Ospedale faccia una analisi della incidenza dei fattori di rischio che interessano quell'Ospedale. I parametri nazionali di rischio possono essere accettati come indicatori con i quali confrontare i propri parametri per individuare fattori devianti e correggerli.

Nel nostro Ospedale le indicazioni che possiamo ricavare sono le seguenti:

1. tendenza alla scomparsa dell'uso del forcipe;
2. costanza della frequenza dei parti distocici risolti complessivamente con T.C., Ventosa, Assistenza al parto podalico (24%).
3. Frequenza del T.C. 9%.
4. Frequenza ventosa 10-12%
5. Frequenza assistenza parto podalico 5%.

A) Restando costante il rischio da parto legato alla distocia del parto, sono le attitudini e le possiblità operative dei singoli centri a determinare le soluzioni operative dei singoli centri per la presenza di ben codificate norme di compormanto.

È da prevedere per il futuro un incremento della frequenza dell'uso del T.C. a discapito degli altri metodi che comportano una maggiore morbilità ma necessitano di mezzi e possibilità organizzative minori.

Consolidamento della frequenza dei parti a rischio attorno al 20-25% che è il valore tendenziale nazionale. Le modalità di risoluzione del fenomeno rischio parto hanno un andamento legato alle caratteristiche tecniche dei singoli Ospedali.

Dai dati emersi negli ultimi convegni nazionali (Palermo dicembre 1985; Salsomaggiore aprile 1986) emerge che sono sempre meno accettabili soluzioni che comportano maggiore morbilità e si

prevede per il futuro un uso sempre maggiore della frequenza del T.C. limitatamente a quei casi che comportano distocia e rischio.

B) Necessità di potenziare la prevenzione con l'educazione socio-igienico-alimentare per ridurre la incidenza dei parti di neonati piccoli e/o grandi e per una adeguata preparazione psicoprofilattica al parto.

In sintesi nel nostro territorio l'analisi degli anni presi in considerazione ha mostrato un netto miglioramento dei parametri studiati dovuti da una parte al potenziamento delle strutture pubbliche esistenti che ha portato sempre più l'utenza a fruire del servizio Ospedale e dall'altra alla politica di potenziamento dell'assistenza di base con la istituzione dei Consultori e degli ambulatori ambedue gestiti dagli stessi medici, psicologi e assistenti sociali che formano ormai delle realtà operative capaci di risolvere non solo i problemi sanitari ma anche quelli sociali-igienici-alimentari che si sono rivelati indispensabili per ottenere gli attuali livelli di risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Bottiglioni F., *Attualità in ginecologia, ostetricia e medicina perinatale*, Ed. Medico Scientifiche Torino 1981, Vol. III
2. Pecorari D., Destro F., Problemi Ostetrici e Medico-Chirurgici in Gravidanza-Monduzzi, Ed. Bologna - 1984.
3. Salvadori B., Pratica Ostetrica e Ginecologica-Monduzzi, Ed. Bologna-1984.

P. LASCARO, R. CURTO, C. PALMA, A. RESTINI
Unità Sanitaria Locale n. 1 - Presidio Ospedaliero di Venosa
Divisione di Ostetricia e Ginecologia: Primario Dr. A. RESTINI

SU DI UN CASO DI GRAVIDANZA ADDOMINALE

Scopo della presente comunicazione è la descrizione di un caso di gravidanza addominale secondaria, capitata alla nostra osservazione, interessante sia per la rarità di tale ectopia gravidica, sia per alcuni aspetti peculiari che essa presentava.

È nota la definizione di gravidanza ectopica, e fra le diverse localizzazioni extrauterine, quella addominale rappresenta una percentuale esigua.

Due sono i tipi di gravidanza extra a sede addominale: la primitiva, quando l'uovo fecondato si impianta direttamente in cavità addominale e la secondaria, quando l'embrione, primitivamente impiantato nell'ovaio o nella tuba (quindi in sede extrauterina), passa successivamente nel cavo addominale vivo conservando rapporti nutritivi con l'organo di primo impianto o creandosi nuove connessioni attraverso la placenta inseritasi sui visceri addominali.

Altra possibilità è rappresentata dalla gravidanza addominale secondaria a deiscenza di cicatrice isterotomica, come riportato da Correa, che riferisce di due casi post cesarei del 1979 della Clinica Ostetrica e

Ginecologica di Dakar nel Senegal, ma riteniamo che tale evenienza, singolare ed estremamente eccezionale giustifichi l'interesse che continuano a rivestire alcune affezioni laddove le infrastrutture sanitarie si dimostrano largamente insufficienti.

Caso Clinico: C.C. 658/85
D.C.P. di anni 31, casalinga, para 1/0/0/1.

Il 27 febbraio 1985 veniva ricoverata nella Divisione Ostetrico-Ginecologica del Presidio Ospedaliero di Venosa.

Nulla nell'anamnesi familiare e personale; menarca ad undici anni con cicli successivi ritardanti, ma regolari per quantità e durata.

Sposatasi a 24 anni con un uomo in apparente buona salute ha avuto una gravidanza ben condotta a termine con parto eutocico. Anamnesi ginecologica ed ostetrica prossima: U.M. 24.11.84. Una settimana prima del ricovero la paziente aveva avvertito dolore, tipo colica, in corrispondenza della regione del fianco destro. Tale sintomatologia, interpretata dal curante come colica renale era stata curata con antispastici. Chiedeva il ricovero perchè, in assenza del dolore, aveva notato da qualche ora piccole perdite ematiche dai genitali.

E.O.: Condizioni generali buone; cute e mucose visibili rosee, apparato cardio vascolare e respiratorio nella norma, addome trattabile, ma dolente in corrispondenza dell'ipogastrio e della fossa ileocecale, ove alla palpazione si apprezzava una modesta contrazione antalgica dei muscoli della parete. Vulva e vagina di donna che ha partorito. Il collo uterino aveva consistenza pastosa con o.e. chiuso. Il corpo uterino era aumentato di volume e corrispondente all'epoca di amenorrea = 14ª settimana. Posteriormente e lateralmente ad esso si apprezzava però una massa che occupava il Douglas, di consistenza pastosa non particolarmente dolente. Il dito esploratore veniva estratto sporco di sangue nerastro.

Gli esami all'ingresso dettero i seguenti risultati: G.R. 3.190.000, G.B. 9.510, HB 9,0 g/dl, HT 27,1%, HCG 33.600 I.U./24 h.

L'esame ecografico evidenziò un utero aumentato di volume corrispondente alla 12ª - 13ª settimana circa di gestazione, ma senza la presenza nel suo interno di embrioni, nè di echi tipici, mentre lateralmente e posteriormente ad esso era presente un sacco gestazionale nel cui interno era evidenziabile un fetolino con attività cardiaca e movimenti attivi normali ed un D.B.P. di mm. 17, corrispondente cioè alla 12ª settimana.

FIG. 1

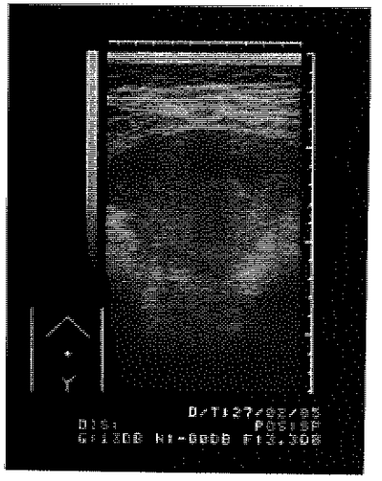


FIG. 2

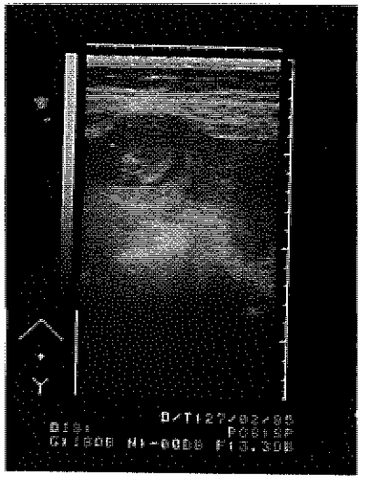
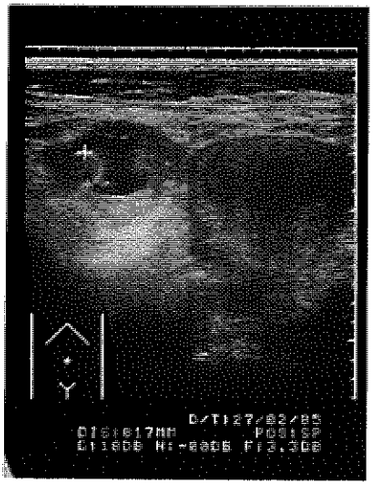


FIG. 3



La conclusione fu facile per una diagnosi di gravidanza extrauterina. Più difficile fu invece convincere noi stessi della sede di tale ectopia; pensammo certamente ad un impianto addominale, ma dovemmo valutare criticamente i dati ed i sintomi presentati dalla paziente.

Da un lato c'era l'ecografia: un feto ed un sacco gestazionale così grande non poteva essere allogato in una tuba ancora integra. Vi era in verità, all'ingresso, uno stato di anemia ipocromica piuttosto marcata, ma non conocevamo quali fossero state in precedenza le condizioni di ematosi della paziente.

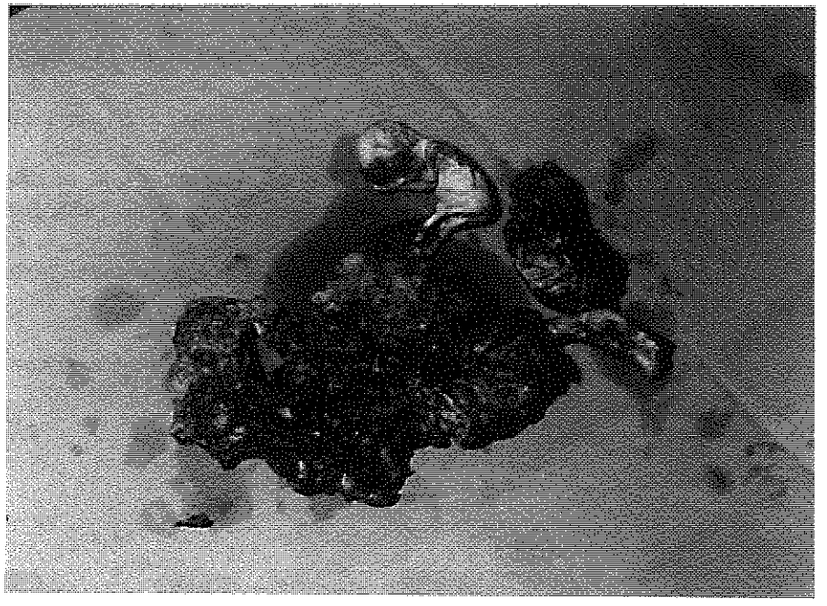
Dall'altro canto c'era la quasi asintomaticità della forma in esame perchè se è vero che il passaggio secondario alla forma addominale di una gravidanza ectopica può avvenire anche senza alcuna sintomatologia caratteristica, è pur vero che in prosieguo compaiono i segni della reazione peritoneale e viscerale con dolori addominali diffusi, accompagnati da disturbi più o meno importanti a carico dell'apparato digerente ed urinario, fino alla perforazione degli organi cavi per l'azione litica del tessuto coriale.

Tutto ciò mancava nella nostra paziente.

Comunque, in assenza di compromissione delle condizioni generali, dopo una breve preparazione la stessa in data 3.3.85 fu sottoposta ad intervento chirurgico di laparotomia mediana ombelico-pubica: aperto il peritoneo si repertava discreta quantità di sangue libero in gran parte indovato nelle logge splenica e sottoepatica. La pelvi era sbarrata da epiploon sul quale aderiva tenacemente una placenta sviluppata come al terzo mese di gestazione, che si estendeva, prendendo rapporti di contiguità, su alcune anse ileali e sull'appendice di cui infiltrava invece il mesenteriolo. Un processo infiammatorio con edema marcato interessava anche il peritoneo in corrispondenza della pelvi stessa. Il corpo dell'utero era aumentato di volume, come al IV mese di gestazione, diminuito di consistenza, e nel Douglas, raggiunto dopo lisi di numerose aderenze, si repertava la tuba di destra enormemente aumentata di volume, rottasi in senso longitudinale, ed un fetolino di sesso M sviluppato come alla 12ª settimana circa, ancora vivo con cordone ombelicale pulsante inserito nel disco placentare. Resezione dell'epiploon con il che si otteneva l'asportazione della placenta; appendicectomia, salpingectomia, toilette della cavità addominale, drenaggio tubulare del Douglas e parete a strati.

La paziente dopo un decorso perfettamente regolare, venne dimessa guarita in 11ª giornata.

FIG. 4



DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Il caso che abbiamo descritto conferma quanto talvolta sia difficile porre una diagnosi preoperatoria meno generica di gravidanza extrauterina, ciò sia perchè il passaggio dalla sede tubarica a quella addominale fu solo caratterizzata da quel dolore tanto breve, quanto indubbiamente modesto ed interpretato dal curante come colica renale e comunque non obiettivato al momento del ricovero e sia perchè le gravi complicazioni come la presenza di sangue nelle urine e nelle feci e di converso la presenza di urina e di materiale intestinale nella cavità peritoneale saranno presenti solo in uno stadio più avanzato dell'epoca gestazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Correa P. et al. *«Evolutions exceptionnelles de la grossesse abdominale»*. J. Gyn. Obst. Biol. Rep., 1979, 8, 235-241.

2. Fichera D. et al. «*Gravidanza addominale: descrizione di un caso clinico giunto a termine con feto vivo e vitale*». Giorn. It. Ost. Gin. 1982, 10:1095 - 1101
3. Gordcev «*Extrauterin pregnancy with implantation in the liver*» VI Khin Khir 1980 Apr. 4: 67-8
4. Musch Ke et al. «*The problem of the advances and full teren extrauterine pregnancy*». Thar leg. W. 198 Aug. 119-8: 891-901.
5. Prororov SM. «*Abdominal pregnancy with implantation of the ovum in the wall of the greather omentum*». Vastn Khir 1980 Jun 124-6: 91-2.
6. Rizzuto E. et. al. «*Un caso di gravidanza addominale secondaria in portatrice di I.U.D.*».
Giorn. It. Ost. Gin. 1982, 5: 557-62
7. Sing M. et al. «*Full peren live infant born of abdominal pregnancy*» East. Afr. Med. J. 1980 Nov.: 57-11, 799-800.

M. POLIDORO, A. CAMMAROTA, S. BRUNO, V. PALERMO
Unità Sanitaria Locale n. 1 - Ospedale Civile S. Francesco - Venosa
Servizio di Radiologia e Terapia Fisica: Primario Dr. M. POLIDORO

L'ESAME ECOGRAFICO COME PRIMO TEST DIAGNOSTICO NELLA PATOLOGIA ADDOMINALE

RIASSUNTO

Gli Autori riportano i dati della loro esperienza sul mutamento subito dall'iter diagnostico nella patologia addominale, dopo l'avvento delle ultime tecniche radiologiche e in particolare della metodica Ultrasonografica.

SUMMARY

The Authors relate their experience on mutation of diagnostic itinery in abdominal pathology, whit the news methodics of esploration, particulary the Ultrasonographic examination.
Key Words: Abdomen pathology; Ultrasonographic exploration.

PREMESSA

Le ultime tecniche diagnostiche che riescono ad estrarre immagini dal nostro organismo, senza utilizzare fonti radiogene, stanno completamente mutando l'iter diagnostico stabilitosi negli ultimi anni.

Gli Ultrasuoni in particolare, si accingono a diventare la principale fonte diagnostica nella patologia addominale, soprattutto nel primo tempo di approccio, sia per la non invasività, per la relativa semplicità, sia per la chiara innocuità della metodica.

La letteratura internazionale riporta periodicamente un ampliamento delle indicazioni all'ecografia, proponendola come metodica di prima istanza oltre che per le diverse patologie addominali, anche per lo studio funzionale del tubo digerente, per lo staging delle neoplasie, e ultimamente, nello studio dei tessuti molli (muscoli, tendini etc...), confortando la ormai sperimentata predittività del test Ecografico di prima istanza nella vasta patologia dell'addome.

MATERIALI E METODO

Nel nostro servizio di Radiologia e Terapia Fisica, dotato di due apparecchi ecografici (uno lineare con doppia sonda da 3,5 e 5 Mhz, l'altro settoriale con sonda unica da 3,5 Mhz), sono stati effettuati 336 esami ecografici in altrettanti pazienti ospedalizzati presso il nostro nosocomio, e portatori di patologia di origine addominale.

Dei 336 casi, 64 sono giunti in ecografia in condizioni cliniche di addome acuto o sub-acuto, i rimanenti ci sono stati inviati con una indicazione diagnostica in base ai reperti degli esami obiettivi e bioumorali.

La patologia più frequentamente riscontrata è stata quella epato-bilio-colecistica (54%), seguita da quella renale (27%), pancreatica (4,6%), splenica (2,7%), nei rimanenti abbiamo avuto una percentuale del 20% di esami risultati negativi e l'1,7% di diagnosi incerta. (Tab. 1).

TAB. 1

PAZIENTI ESAMINATI	336
PATOLOGIA RISCONTRATA (organo):	
epato-bilio-colecistico	54%
renale	27%
pancreatica	4,6%
splenica	2,7%
altro	21,7%

RISULTATI

Come appare evidente, con l'aumento degli esami ecografici dell'addome diminuisce anche la selettività e l'analiticità con cui i pazienti vengono esaminati, ma tale inconveniente viene ampiamente compensato dalla assoluta mancanza di rischio e dalla velocità di diagnosi, utile quest'ultima nei casi di addome acuto in cui è possibile far diagnosi mediante l'esplorazione ecografica.

Nella nostra casistica abbiamo selezionato alcuni tra i reperti più significativi, estratti dalla patologia dei singoli organi sottoposti ad esami ecografici di prima istanza, patologia riportata nella tabella 2.

TAB. 2

Organo - Apparato	Patologia riscontrata in ordine di frequenza
Epatobiliare	Litiasi della colecisti
	Colecistite alitiasica
	Epatomegalie
	Lesioni focali
	Ipertensione portale
	Echinococcosi
	Altro
Urinario	Patologia cistica
	Litiasi
	Pielonefrite
	Idronefrosi
	Traumi
	Neoformazioni
Milza	Traumi
	Splenomegalie
	Neoformazioni
Pancreas	Infiammazioni acute
	Litiasi
	Cisti
	Neoformazioni

CONCLUSIONI

Pur considerando l'incidenza dei casi negativi e dei falsi positivi, la nostra esperienza fa ritenere l'esame ecografico dell'addome come primo test diagnostico nell'iter della clinica strumentale.

Confortati anche dai risultati e dagli studi dei diversi Autori consultati, l'esame ecografico dell'addome si evidenzia come metodica essenziale in molti casi, veloce e affidabile, affatto invasiva, che permette

nella maggior parte dei casi una diagnosi precisa e un indirizzo terapeutico mirato.

Tali qualità della metodica ad ultrasuoni viene completata dalla possibilità dei monitoraggi nell'iter terapeutico e post-chirurgico, qualificando conseguentemente gli stessi trattamenti.

Nella seconda parte vengono riportati alcuni dei casi più interessanti da noi esaminati con la relativa iconografia descrittiva.

ICONOGRAFIA CLINICA

Caso n. 1 (Fig. 1)

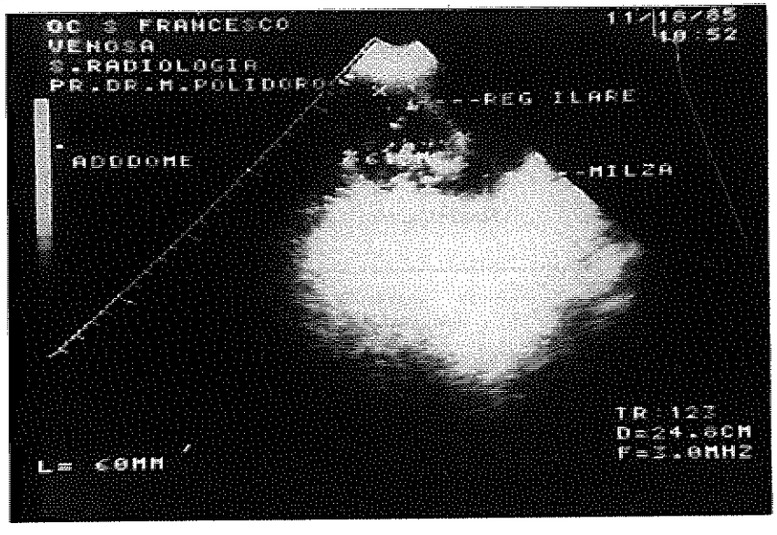
Paziente già operato per gastrectomia parziale presso il nostro Ospedale, a tre giorni dell'intervento persiste astenia e si manifesta una anemia ingravescente.

Viene inviato all'esame ecografico con diagnosi di «sospetta rottura della capsula splenica».

All'esame ecografico, viene dimostrata la presenza di una raccolta liquida parzialmente organizzata, a livello parailare, senza evidente interruzione della capsula splenica.

È stata fatta diagnosi di ematoma saccato parasplenico post-chirurgico da lacerazione capsulare non dimostrabile.

FIG. 1



Caso n. 2 (Figg. 2-3)

Frequentemente i pazienti giungono all'esame ecografico, con diagnosi di colica biliare da litiasi della colecisti.

Nelle figg. 2 e 3 presentiamo uno degli innumerevoli casi di «colica epatobiliare» con diagnosi ecografica di calcolosi della colecisti.

FIG. 2

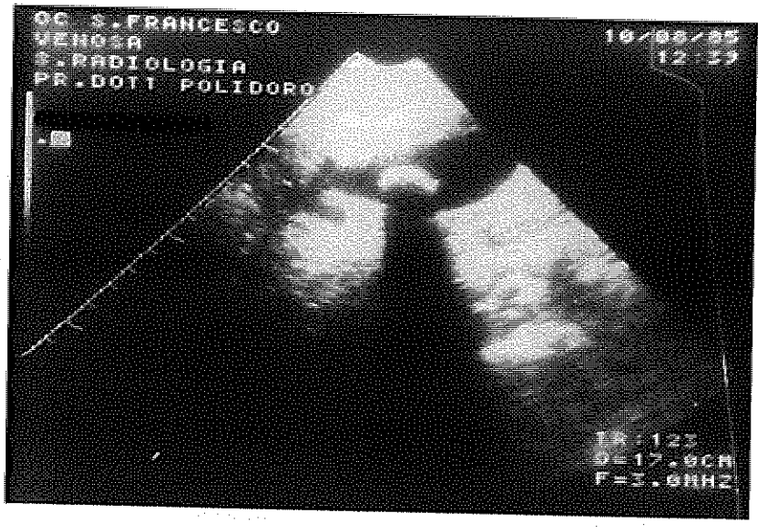
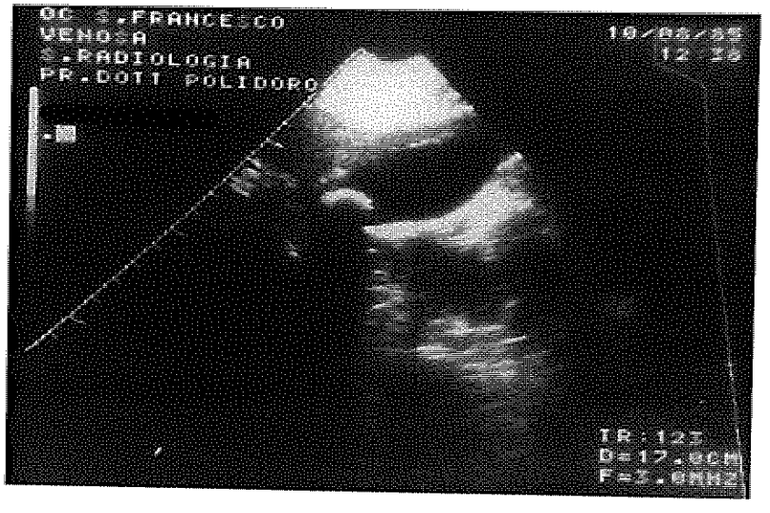


FIG. 3



Caso n. 3 (Figg. 4-5)

Molto spesso l'addome acuto o sub acuto, può rivelare all'esame ecografico patologie insospettate.

Nelle figg. 4 e 5 sono riportati due casi di lesioni focali intraparenchimali a livello epatico, primo ed unico segno di una patologia neoplastica; nella fig. 5 in particolare la lesione ripetitiva risultò essere una rara metastasi da Swannoma del mesentere.

FIG. 4

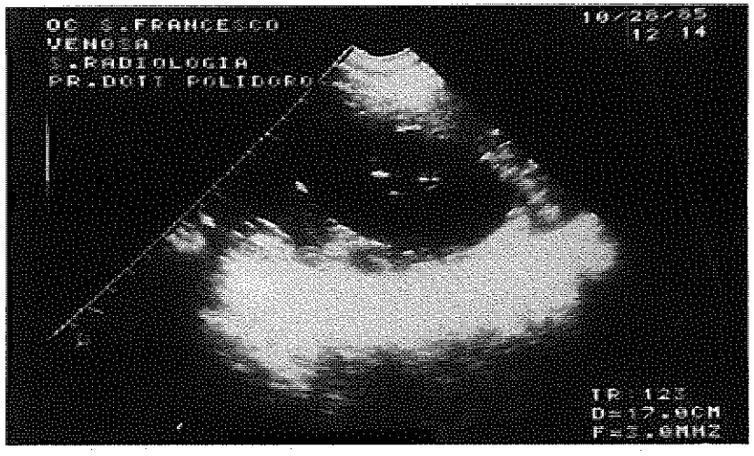
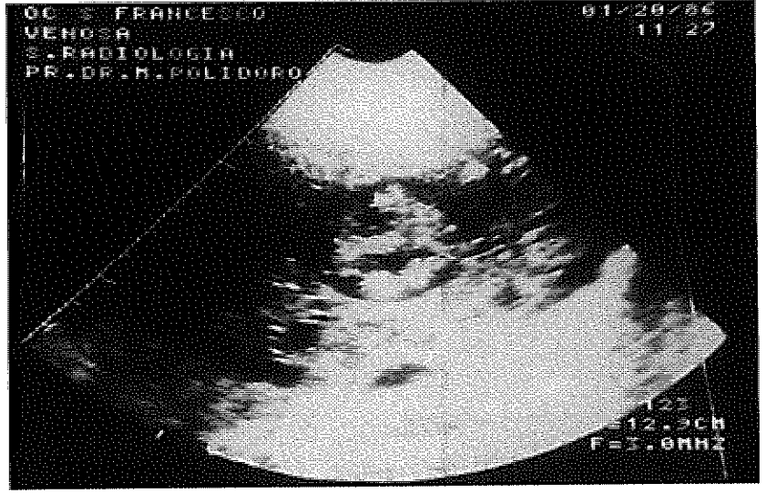


FIG. 5



Caso n. 4 (Figg. 6-7)

Nel nostro hinterland la Echinococcosi è una patologia ancora di frequente riscontro.

Nelle figg. 6 e 7 è riportata l'immagine ecografica di una grossa formazione cistica multiloculare, occupante i segmenti II-III e IV, in un soggetto già operato 18 anni prima per cisti idatidea del lobo destro.

Il paziente è giunto all'esame ecografico per una dolenza gravativa all'ipocondrio destro.

FIG. 6

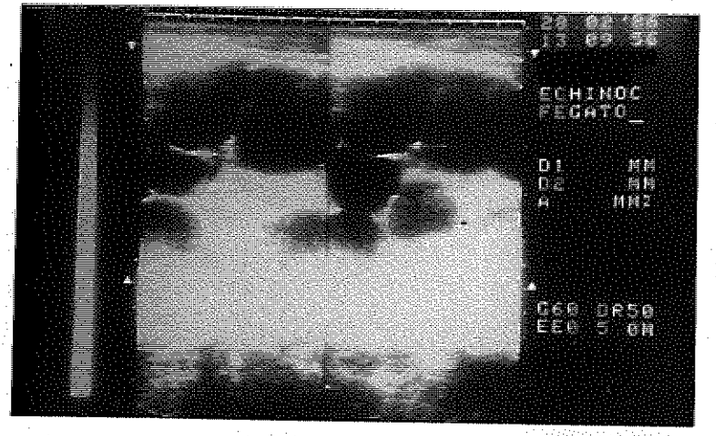
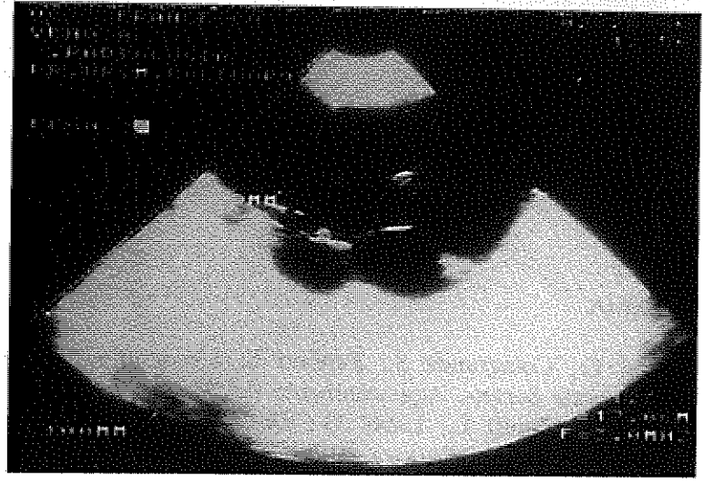


FIG. 7

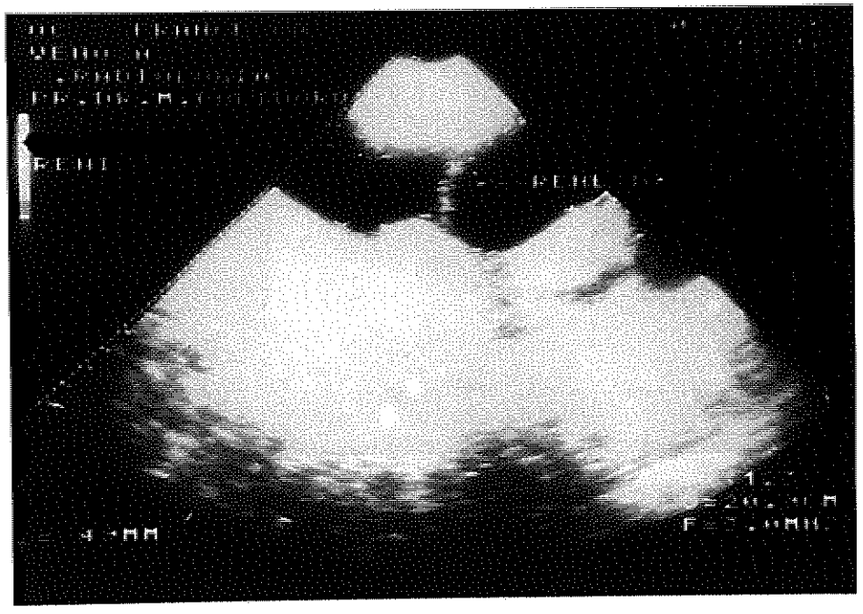


Caso n. 5 (Fig. 8)

Molto frequente infine la patologia renale nelle cosidette «coliche addominali di n.d.d.».

Nella fig. 8 l'esame ecografico dimostra la presenza di due grosse formazioni cistiche del rene destro con compromissione dei gruppi caliceali medio-inferiori.

FIG. 8



BIBLIOGRAFIA

1. Bartolozzi C., Colagrande S., Fanfani S: *L'ecografia nello studio dell'ipertensione portale.* Aggiornamento del Medico 6: 13-19, 1984.
2. Bolondi L. Gandolfi L., Labo' G.: *Diagnostic ultrasound in gastroenterology.* Piccin, Padova, 1983.

3. Bluth EI, Merrit CRB, Sullivan MA: *Ultrasonic evaluation of the stomach, small bowel and colon.* Radiology 133: 677-680, 1979.
4. Corbetti F. et Al. *L'ecografia nella diagnosi dell'ematoma spontaneo del muscolo retto;* Radiol. Med. 71: 144-148, 1985
5. Katz JS, Kane RA *Sono grafic appearance of accessory spleen.* J. Clin Ultrasound 12: 163-165, 1984.
6. Marano P. *Clinica e diagnostica per immagini integrate: approccio razionale e risultato sanitario.* Radiol. Med. 71: 105-109, 1985.
7. Renda F., Di Giandomenico V. *L'ecografia nella litiasi della colecisti.* In: *La diagnostica delle affezioni della colecisti oggi.* Medico Scientifiche, Torino 1983.
8. Trapani A.R. et Al. *L'ecografia renale come primo momento dell'esame urografico.* Radiol. Med. 71: 316-320, 1985
9. Weill FS. *L'ultrasonografia en pathologie digestive.* Vigot, Paris 1983
10. Welles PMT. *Gli ultrasuoni ed il loro nuovo ruolo nelle situazioni di interesse clinico.* Us. Med. 2: 8-14, 1983.

E. CERBONE, E. GONNELLA, M. SALVATORES, M. CELANO, G. TENORE
Unità Sanitaria Locale n. 1 - Vulture Alto Bradano - Ospedale di Pescopagano
Centro di Fisiopatologia Respiratoria e Terapia dell'Insufficienza Respiratoria
Primario: Dr. G. TENORE

INDAGINE CLINICO-STATISTICA SULLA FREQUENZA DELLE MALATTIE DA PNEUMOALLERGENI NELLA PROVINCIA DI POTENZA

Le allergopatie respiratorie costituiscono certamente uno dei quadri morbosi più diffusi.

I dati in proposito, anche se approssimativi, indicherebbero che circa l'1% della popolazione italiana ne è affetto.

In altri paesi come Francia e Stati Uniti, si arriva a percentuali del 2,5%. La variabilità di questo tipo di patologia, che spesso alterna fasi clinicamente manifeste a episodi di completa remissione sintomatologica, rende difficile una esatta quantificazione statistica del fenomeno.

Questo studio presenta le rilevazioni allergologiche effettuate nel quinquennio 1981/85 presso la Divisione di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale di Pescopagano.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su 646 pazienti residenti in provincia di

Potenza di età compresa fra 3 e 70 anni, di cui il 45% donne e il 55% uomini. L'indagine allergologica è stata condotta con la metodica dello SKIN-TEST (Prick-intradermo) e, nei casi dubbi, sono stati praticati RAST e test di provocazione bronchiale come conferma della risposta cutanea. Sono stati esclusi i soggetti in cui si associava alla componente allergica una componente infiammatoria valutata con parametri sierologici ed Rx grafici.

I risultati ottenuti sono esposti nelle tabelle che seguono.

TAB. I - RELATIVA ALL'ETÀ DEI SOGGETTI ESAMINATI

ETÀ	%CASI
3-10	26,8%
11-20	24.3%
21-30	20,7%
31-40	17,8%
41-50	7,7%
51-60	2,0%
61-70	0,6%

La maggiore incidenza di manifestazioni allergiche a carico delle vie respiratorie si verifica nei primi decenni di vita e va progressivamente riducendosi nelle età più avanzate.

TAB. II - MANIFESTAZIONI CLINICHE INDAGATE

MANIFESTAZIONI CLINICHE	% CASI
Asma bronchiale	23,6%
Rinite	9,8%
Congiuntivite	2,0%
Forme miste	63,3%
Orticaria	1,3%

Le manifestazioni con polimorfismo sintomatologico rappresentano oltre il 60% dei casi esaminati.

Le forme di asma puro si riscontrano nel 23,6% dei casi.

Da notare, inoltre, la presenza di manifestazioni di orticaria (1,3%) con positività ai Dermatophagoidi.

La maggiore incidenza percentuale nelle manifestazioni allergiche è dovuta ai Dermatophagoides (40%) seguiti dalle associazioni allergeniche (27%) e dalle Graminacee (20,7%).

TAB. III - INCIDENZA DEGLI ALLERGENI RISCONTRATI

ALLERGENI	% CASI
Graminacee	20,7%
Parietaria	9,0%
Composite	0,6%
Olivo	1,4%
Dermatophagoides Mix	33,0%
» Farinae	7,0%
Positività multiple	27,0%
Altre	1,3%

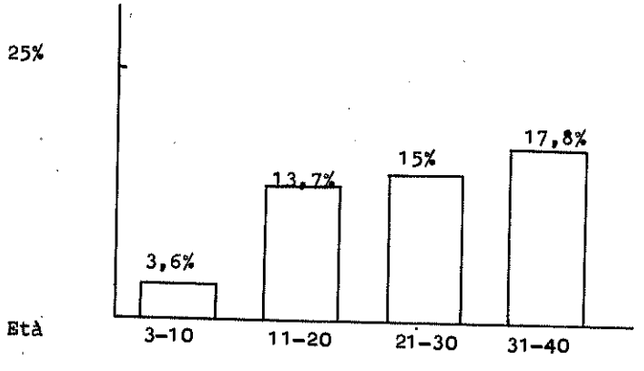
Da segnalare che tra i casi di associazioni allergeniche nel 32% dei casi è stata riscontrata positività all'olivo.

TAB. IV - INCIDENZA DELLE SENSIBILITÀ SINGOLE E DI QUELLE MULTIPLE IN RAPPORTO ALL'ETÀ

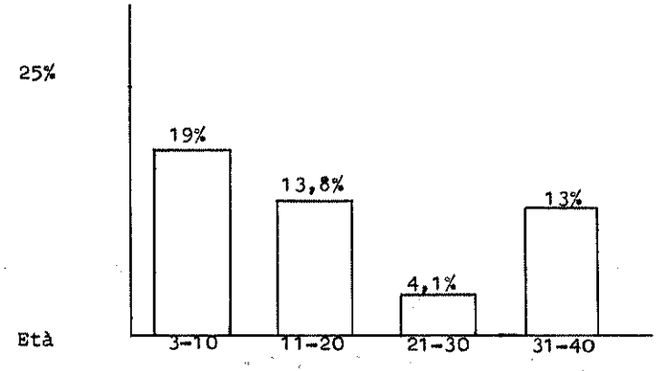
	POSITIVITÀ SINGOLE	POSITIVITÀ MULTIPLE
3-20 Anni	43,8%	12,2%
21-40 Anni	29,0%	15,0%

La sensibilità ai singoli allergeni è molto più frequente nei primi decenni di vita mentre nelle età più avanzate si ha maggiore frequenza di positività a più allergeni. Segno questo che il paziente va incontro, con il prosieguo degli anni, a nuove sensibilizzazioni.

TAB. V A - PERCENTUALI DI POSITIVITÀ AI POLLINI NEI VARI DECENNI DI VITA



TAB V B - PERCENTUALI DI POSITIVITÀ AGLI ACARI NEI VARI DECENNI DI VITA



Nel primo decennio di vita la sensibilizzazione ai pollini è molto scarsa, subendo un incremento con il prosieguo dell'età; di contro la positività agli acari, notevole nel primo decennio, si va via via riducendo.

CONCLUSIONI

L'esposizione dei dati della nostra casistica ci consente di confermare che gli allergeni più comunemente responsabili di manifestazioni allergiche respiratorie sono quelli contenuti nei pollini di alcune specie vegetali (Graminacee) e gli Acari del genere Dermatophagoides.

Relativamente più bassa è invece risultata la frequenza di positività alla Parietaria Officinalis; questo risultato resta comunque valido in quanto l'area geografica da noi indagata è per lo più poco adatta alla fioritura di queste specie vegetali (> 700 m. s.l.m.).

Per contro è stato relativamente frequente il riscontro di positività all'olivo coltivato abbondantemente nella provincia di Potenza.

Da notare il dato interessante della maggiore sensibilizzazione agli acari, rispetto ai pollini, nei primi anni di vita. Si potrebbe ritenere che nei primi anni di vita il soggetto predisposto alla malattia allergica è più esposto al contatto con gli acari anzichè con i pollini, essendo i primi presenti nell'ambiente domestico a differenza dei secondi che abbondano in particolari ambienti esterni e solo in particolari stagioni.

In tali condizioni è più probabile che un individuo predisposto si sensibilizzi alla sostanza allergizzante con cui viene a contatto.

Va sottolineata, infine, la maggiore frequenza di positività a più allergeni riscontrata nei soggetti di età superiore ai venti anni e la frequente comparsa di sintomi clinici via via più imponenti che rende ragione della necessità di trattare con terapia iposensibilizzante specifica tali soggetti.

V. IURA, G. SMALDONE
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Divisione di Oculistica: Primario Prof. V. IURA

INCIDENZA DELLE NEOFORMAZIONI DELL'APPARATO OCULARE IN PROVINCIA DI POTENZA. RAFFRONTO TRA IL QUINQUENNIO 1980-84 E L'ANNO 1985

RIASSUNTO

Gli autori hanno analizzato i documenti relativi a pazienti sottoposti a visita presso il loro reparto nel periodo 1980-85, onde verificare se in tale periodo vi fosse stato un reale incremento del numero delle neoformazioni dell'Apparato Oculare. I dati in loro possesso hanno portato a concludere per una stazionarietà di tale patologia.

Se quanto affermato debba ritenersi una previsione od un auspicio per l'avvenire, saranno le indagini future e la collaborazione di altri colleghi della Regione a sancirlo.

Il nostro studio è stato stimolato dall'asserzione sempre più frequente del progressivo aumento dei processi neoformativi nella popolazione mondiale.

In piccolo abbiamo voluto dare il nostro contributo, analizzando quanto verificatosi negli ultimi sei anni tra la popolazione della provincia di Potenza.

Abbiamo, inoltre, voluto effettuare un confronto statistico tra il quinquennio 1980-84 e l'anno 1985, perchè solo in quest'ultimo anno si è avuto presso l'Ospedale «S. Carlo» di Potenza il funzionamento a pieno regime dell'ambulatorio esterno di oculistica.

Tale studio assume rilevanza provinciale per due particolari ragioni:

1) Il nostro reparto è l'unico operante in provincia di Potenza per tale branca.
2) Per una serie di circostanze, tra le quali annoveriamo l'immatura scomparsa del collega A.V. Stolfi, si è verificata, nell'85, la paralisi degli ambulatori specialistici oculistici (ex-mutue) e di conseguenza la nostra opera è stata devoluta alla popolazione dell'intera provincia.

I risultati della nostra ricerca sono riassunti nella tabella di seguito riportata (Tab. 1):

TAB. 1

Anno	N. Casi	Neoform.	% Neof.	Palpebre	Congiun.	Bulbo	Orbita	% Media
1980	798	20	2.50	17	3	0	0	
1981	803	20	2,49	17	3	0	0	
1982	1040	14	1,34	11	1	1	1	1,95%
1983	1011	22	2,17	17	4	0	1	
1984	1551	20	1,28	15	3	0	2	
1985	2140	43	2,00	32	10	1	0	2%

Per la corretta interpretazione dei dati riportati in Tab. 1 è necessario fare rilevare che sino all'anno 1983, l'ambulatorio della Divisione Oculistica non ha affatto operato, lo ha fatto parzialmente nell'anno 1984, mentre solo nell'85 l'attività è stata continua. Tale premessa, ripetiamo, ha lo scopo di evitare interpretazioni errate dei dati riportati, poichè, secondo noi, la percentuale di neoformazioni dell'1,28% per l'84 deriva dalla parziale pubblicizzazione dell'impegno ambulatoriale del nostro reparto, con esito nella richiesta del servizio, pressochè esclusivamente, da parte della popolazione urbana del Capoluogo e molto meno da quella delle zone interne.

La popolazione rurale è infatti la più esposta agli agenti esterni ed è unanimemente riconosciuto il nesso di causalità esistente tra l'azione di agenti fisici e chimici sulle parti esposte del corpo ed il manifestarsi di neoformazioni in tali distretti.

Sarà utile e tale proposito l'esame della Tab. II; in essa è dimostrato che la maggior parte delle neoformazioni che colpiscono l'apparato oculare si localizza a carico delle palpebre e della congiuntiva.

TAB. II

	Palpebre		Congiun.		Bulbo		Orbita		TOTALE	
Anno	b	m	b	m	b	m	b	m	b	m
1980	11	6	2	1	0	0	0	0	13	7
1981	9	8	3	0	0	0	0	0	12	8
1982	6	5	1	0	0	1	1	0	8	6
1983	10	7	4	0	0	0	1	0	15	7
1984	8	7	3	0	0	0	2	0	13	7
1985	20	12	10	0	0	1	0	0	30	13

Ad ulteriore conferma di quanto asserito in precedenza, si può notare ancora il notevole incremento dei casi di neoformazioni palpebrali rinvenuti nell'anno 1985. (Tab. 1)

Il numero dei pazienti esaminati nell'85 (Tab. 1) ha raggiunto livelli mai toccati in precedenza, con aumento parallelo dei riscontri di neoformazioni dell'apparato oculare (43 casi).

Inoltre l'analisi dei dati, riferiti all'85, dei pazienti sottoposti a visita, dà una risultanza di diagnosi di neoformazione pari al 2% in percentuale.

A questo punto, come era nei nostri proponimenti, abbiamo altresì operato un confronto tra la media aritmetica delle risultanze percentuali relative al quinquennio 1980-84 e l'anno 1985; esso dà l'1,95% per il primo periodo ed il 2% per il secondo.

I dati in nostro possesso ci portano ad affermare che l'incremento di neoformazioni dell'apparato oculare (0,05%) è stato pressochè nullo, percentualmente, negli ultimi sei anni.

Ancora, l'analisi dei nostri dati, partendo dal presupposto che difficilmente negli anni a venire ci sarà dato di esaminare un numero di pazienti superiore a quello dell'85, ci indurrebbe ad affermare che nell'ultimo anno abbiamo depistato una buona quantità di quelle neoformazioni che, frazionatamente ci si sarebbero presentate negli anni futuri. Aggiungiamo inoltre che è nostra convinzione che il quadro clinico, per molte di esse, avrebbe potuto assumere aspetto ben diverso, e per l'estensione delle lesioni e per le caratteristiche anatomo-patologiche delle stesse.

BIBLIOGRAFIA

Ist. Clin. Oculistica-Univ. Bari - Sez. Oncol: Dir. Prof. L. Cardia
Annuario Nazionale dei Tumori Orbito-Oculari.
Resoconto attività 1983

A.R. PADULA, L. DI PALMA, L. SPERADDIO, M. VIZZIELLO, L. AIELLO
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Divisione di Oculistica: Primario Dott. L. SPERADDIO

NOSTRA ESPERIENZA SULL'IMPIEGO CLINICO DELL'ACYCLOVIR NELLA CHERATITE ERPETICA

INTRODUZIONE

La ricerca di un farmaco che superasse, per la cheratite da herpes simplex, l'efficacia della Iododesossiuridina (IDU) ha portato alla sperimentazione in vitro ed in vivo dell'Acyclovir o acycloguanosina, e ciò nella considerazione che l'evoluzione clinica di dette cheratiti curate con l'IDU si protraeva nel tempo, con ovvii e notevoli fastidi per il paziente, ed esitava inoltre, il più delle volte, in cicatrici corneali opache più o meno estese e più o meno invalidanti a seconda delle loro dimensioni e localizzazione.

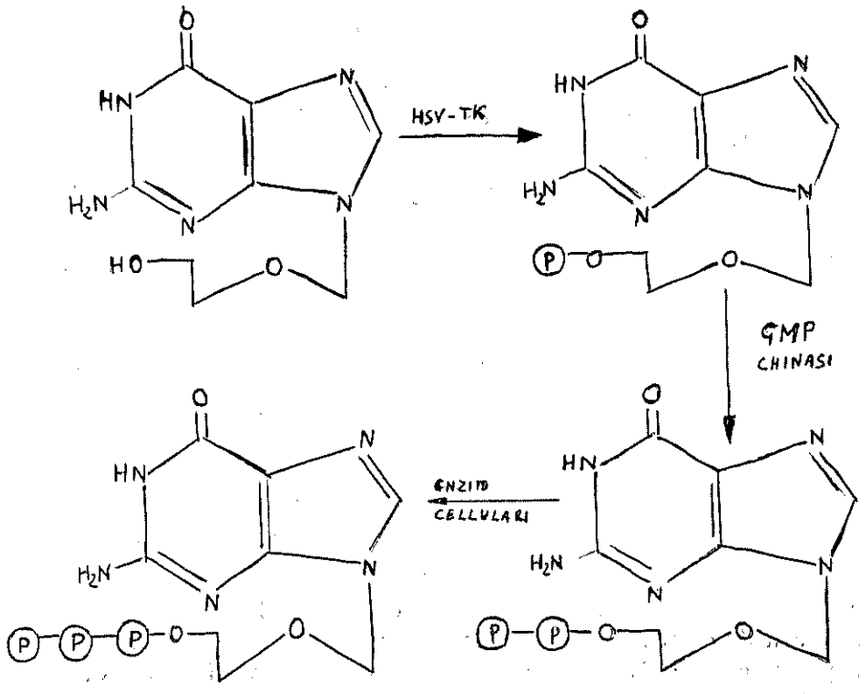
Le prime osservazioni sull'azione anti-herpes simplex dell'Acyclovir furono ottenute da Jones et Al. nel 1979.

Successivamente furono presentati studi sperimentali a doppio cieco, impieganti alternativamente la IDU, l'Acyclovir o il placebo; essi dimostrarono che le ulcere corneali erpetiche guarivano più rapidamente con l'Acyclovir e senza il riscontro di effetti tossici locali sulle cellule corneali dell'ospite.

L'Acyclovir è un analogo aciclico del nucleoside purina ed inibisce elettivamente il virus Herpes Simplex (HSV) tipo 1 e 2 ed il Virus Varicella-Zoster.

La selettività di azione è determinata dalla capacità dei virus summenzionati di codificare una timidina chinasi (TK) virale in grado di fosforilare l'Acyclovir nella forma monofosfato (Fig. 1).

FIG. 1 - TRASFORMAZIONE ENZIMATICA DELL'ACYCLOVIR



Gli enzimi cellulari trasformano poi l'Acyclovir monofosfato nella forma trifosfato, che è quella attiva.

In tal forma l'Acyclovir persiste nella cellule infettate da HVS per molte ore ed inibisce la DNA-polimerasi dell'HVS in modo selettivo, senza coinvolgere nell'inibizione la DNA-polimerasi delle cellule ospiti corneali.

Pertanto l'Acyclovir blocca la sintesi del DNA virale in modo rapido e definitivo, riducendo notevolmente il decorso dell'infezione epiteliale e dell'interessamento stromale, limitando, dunque, le lesioni cicatriziali temute.

Le vie di somministrazione dell'Acyclovir sono:
- endovenosa: 5 mg per Kg di peso corporeo ogni 8 ore per 5 giorni;
- topica: pomata oftalmica al 3%; pomata dermatologica al 5%;
- orale.

PAZIENTI E METODI

I pazienti inclusi nel nostro studio, visitati e ricoverati presso la Divisione di Oculistica dell'Ospedale di Matera erano affetti da cheratite erpetica nelle sue varie espressioni, diagnosticata alla lampada a fessura, dapprima con un esame a luce bianca per osservare lo stroma corneale e la camera anteriore, successivamente mediante l'uso di un filtro al blu cobalto, previa instillazione di fluoresceina, per esaminare le ulcere erpetiche.

Dal maggio 1984 abbiamo trattato con Acyclovir per via endovenosa 37 pazienti, di cui 29 (78,38%) di sesso maschile ed 8 (21.62%) di sesso femminile.

L'Acyclovir, infuso per via endovenosa, è stato somministrato alla dose di 5 mg per Kg di peso corporeo ogni 8 ore per 5 giorni in pazienti nei quali era stata preventivamente accertata l'integrità della funzione renale.

In 19 pazienti (51%) è stato praticato, in associazione con l'Acyclovir endovena, il Grattage dell'ulcera, raschiando delicatamente le lesioni con un tampone di cotone imbevuto di alcool iodato, cominciando esternamente alla lesione dendritica e lavorando verso il centro, fino alla completa rimozione dell'epitelio distaccato.

Sono stati inoltre instillati localmente un midriatico, l'atropina collirio, ed un antibiotico, l'ampicillina collirio; infine l'occhio è stato coperto con un bendaggio.

In 7 pazienti (20%) l'Acyclovir è stato somministrato sia per via endovenosa, sia localmente in pomata oftalmica al 3% per due volte al giorno.

Nei restanti 11 pazienti (29%) è stata eseguita terapia endovenosa con Acyclovir ed applicazione locale di un'associazione antibiotico-riepitelizzante.

RISULTATI

Il trattamento con Acyclovir per via endovenosa ha notevolmente ridotto il tempo medio di degenza dei pazienti nel nostro reparto.

Dai dati clinici in nostro possesso, rilevati dai registri di ricovero del nostro reparto, la durata media di degenza dei ricoverati per cheratite erpetica curata con IDU o con altre metodiche antecedenti la sperimentazione dell'Acyclovir è di 17,35 giorni.

Invece la durata media di degenza dei pazienti interessati dalla stessa affezione e curati con Acyclovir è di 9,9 giorni come si rivela dalla tabella:

Farmaco	Totale Giorni di degenza	Numero di pazienti	Media giorni di degenza
IDU et al.	642	37	17,35
Acyclovir	367	37	9,9

Abbiamo inoltre notato che nei 36 pazienti, trattati alcuni con Acyclovir soltanto per via endovenosa (11), altri con Acyclovir per via endovenosa e per via topica (7), altri ancora trattati con Acyclovir endovena, grattage e terapia antibiotica locale, la guarigione delle ulcere corneali è stata totale e completa, prima ancora che terminasse il ciclo terapeutico.

Una sola paziente, dell'età di 6 anni, non si era sottoposta all'infusione endovenosa di Acyclovir per espresso rifiuto da parte dei genitori, ma era stata trattata con Acyclovir per via topica in pomata oftalmica al 3%.

In questo caso la guarigione dell'ulcera era avvenuta rapidamente (circa 3 giorni), ma era stata seguita, dopo poco tempo, da una recidiva, che aveva allungato il periodo di ricovero di un'ulteriore settimana.

La stessa paziente, successivamente, ha presentato una ulteriore recidiva due mesi or sono: è stata quindi trattata con Acyclovir sia localmente che per via endovenosa e si è avuta una rapida guarigione dell'ulcera corneale.

In 7 pazienti, trattati con Acyclovir sia per via generale che locale, il periodo di degenza in reparto è stato ridotto addirittura ad una media di 6,5 giorni, contro 8,6 giorni di ricovero medio dei pazienti trattati soltanto con Acyclovir per via endovenosa.

In nessun paziente è stato notato alcun effetto tossico indotto dal farmaco e la terapia non si è accompagnata ad effetti collaterali indesiderati o ad ipersensibilità immediata o ritardata al farmaco.

DISCUSSIONE

Il nostro lavoro dimostra che l'Acyclovir è un farmaco efficace nel trattamento delle cheratiti erpetiche da Herpes Simplex, determinando una più rapida cicatrizzazione delle ulcere virali: il tempo medio di guarigione è stato infatti di 9,9 giorni, come già affermato.

Un altro dato che possiamo ricavare è che a tutt'oggi, a distanza di circa due anni dall'inizio della nostra sperimentazione, non sono venute alla nostra osservazione recidive nei pazienti curati, ad eccezione di un solo caso.

Un'altra considerazione che deriva dai dati in nostro possesso è che l'efficacia dell'Acyclovir è sicuramente maggiore quando è somministrato per via endovenosa se confrontato ai risultati ottenuti attraverso l'esclusivo uso topico del farmaco; è da rilevare inoltre come l'associazione endovenosa e locale dello stesso medicinale garantisca ancora più probanti risultati.

Si potrebbe da ciò essere indotti a considerare come realmente definitiva la guarigione delle cheratiti erpetiche curate con Acyclovir anche se il follow-up è limitato a soli due anni e non consente pertanto, a riguardo, considerazioni sicuramente conclusive.

L'estrema efficacia del farmaco, provata dai nostri risultati, potrebbe, in futuro, indurre ad una sua utilizzazione su larga scala e non limitata all'ambiente ospedaliero, come si verifica attualmente.

In tal modo noi riteniamo si possa addirittura esimere il paziente, nel quale sia stata preventivamente accertata l'integrità della funzione renale, dal ricovero, affidandosi alla sola terapia domiciliare.

Ciò, purtroppo, non è ancora possibile, essendo l'uso del farmaco limitato all'ambiente ospedaliero, non essendo attualmente libera la commercializzazione del prodotto.

BIBLIOGRAFIA

1. Young B.J., Patterson A., Ravenscroft T., *A randomised double-blind clinical trial of acyclovir (Zovirax) and adenine arabinoside in herpes simplex corneal ulceration.* British journal of Ophthlmology. 66: 361-363, 1982.
2. Sundmacher R. *Orale Acyclovir. Therapie virologisch nachgewiesener intraokularer Herpes Simplex Virus infektionen.* Klin. Mbl. Augenheilk. 183: 246-250, 1983.

3. Prabhat C., Maugdal M.D., Dsc; Krik De Clercq MD., Phd; Johan Descamps, Dsc; Luc Missoten, M.D, Phd: *Topical treatment of experimental herpes simplex kerato uveitis with 2' - O - glycylacyclovir.* Arch. Ophthalmol. 102: 140-142, 1984.
4. Colin J., M.D., Chastel C., M.D., and Renard G. *Combination therapy for dendritic keratitis with human leukocyte interferon and Acyclovir.* American Journal of Ophthalmology 95: 346-348, 1983.
5. Bauer D.J., Collins P., Tucker W.E., Macklin A.W.: *Treatment of experimental herpes simplex keratitis with acycloguanosina. Br. J. Ophthalmol. 63: 429-435, 1979.*
6. *De Miranda P., Whitley R.J., Blum M.R., et al. Acyclovir kinetics after intravenous infusion. Clin. Pharmacol. Ther.* 26: 718-728, 1979.
7. Klauber A. Ottavay E., *Acyclovir and Idoxiuridine treatment of herpes simplex keratitis, ad double blind clinical study. «Acta Ophthalmol»*, 60: 838-842, 1982.
8. Megill J., Tormey P., Walker C. *The clinical use of Acyclovir in the treatment of herpes simplex corneal ulceration. In sundmacher, R. (ed); Herpetic eye diseases. Munich, Bergmann Verlag,* 319-322, 1981.
9. Poirier R.H., Kingham J.D., de Miranda P.; Annel M. *Intraocular antiviral penetraton. Arch. Ophthal.* (Chicago) 100 (1982) 1964.
10. Maudgal P.C., Missotten L. De Clercq E. et. al *Efficacy of (E) - 5 - (2 - Bromovinyl) - 2' - deoxiuridine in the topical treatment of herpes simplex keratitis.* Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 216-268, 1981.

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

EPIDEMIOLOGIA DEL MORBO DI COOLEY IN BASILICATA
(dati relativi al periodo '80-83)

RIASSUNTO

Gli AA. evidenziano i risultati incoraggianti ottenuti in provincia di Matera nella prevenzione del morbo di Cooley e propongono un analogo modello di prevenzione per la provincia di Potenza.

PREMESSA

Negli ultimi anni grande interesse è stato rivolto dal nostro gruppo al problema della prevenzione del morbo di Cooley in provincia di Matera. Nel 1979 avevamo condotto un lavoro epidemiologico sulla beta talassemia in omozigosi nella nostra provincia in sintonia con i centri microcitemici delle cinque provincie pugliesi.

Tale lavoro rappresentò per noi la base su cui poggiamo tutta la strategia operativa per un programma di prevenzione del morbo di Cooley in provincia di Matera.

Una verifica successiva del 1985, dell'efficacia di tale programma ha evidenziato una riduzione di natalità di Cooley del 75% nel periodo '80-'83 e nascita 0 di Cooley nel 1983 in provincia di Matera.

SCOPO DEL LAVORO

Tale risultato conforta la validità della nostra ipotesi del 1980, cioè che è possibile attuare una prevenzione totale del morbo di Cooley in provincia di Matera; ci incoraggia a continuare la sorveglianza senza facili ed eccessivi entusiasmi; ci permette di avanzare l'ipotesi di allargare alla provincia di Potenza, o per lo meno ad alcune zone di essa, l'esperienza materana.

L'occasione ci viene offerta nel 1985 quando l'AIEOP (Associazione italiana di ematologia ed oncologia pediatrica) ci invita a creare un «Registro dei soggetti talassemici trasfusione dipendenti» nella Regione Basilicata.

Lo studio in oggetto risponde a tale invito e traccia le premesse per estendere in provincia di Potenza quanto già, in tema di prevenzione del morbo di Cooley, è stato attuato in provincia di Matera.

MATERIALI E METODI

Per stilare questo lavoro si è presa visione dei registri per l'assistenza economica alle famiglie dei soggetti talassemici trasfusione dipendenti, esistenti presso le due USL della provincia di Matera (USL 6 e 7) e presso il Dipartimento di Sicurezza Sociale in Potenza per le altre cinque USL della Regione Basilicata.

Inoltre è stato consultato l'elenco dei soggetti affetti da morbo di Cooley in possesso dell'Associazione Regionale per il bambino emopatico.

Sono stati contattati direttamente o telefonicamente le divisioni pediatriche degli Ospedali di Matera, Potenza, Venosa, Melfi, Policoro, Pisticci, Chiaromonte, dell'Ospedale «Di Venere» di Carbonara di Bari, dell'Ospedale «Giovanni XXIII» di Bari, le due Cliniche pediatriche del Policlinico di Bari, il Centro Microcitemie di Taranto e la Banca del Sangue dell'Ospedale San Carlo di Potenza. Inoltre per meglio comprendere l'evolvere epidemiologico del «fenomeno Cooley» in Basilicata dobbiamo riferire i dati in nostro possesso sulla natalità dei Cooley ai dati statistici demografici, per vedere se c'è stata o meno variazione percentuale in rapporto al bilancio demografico.

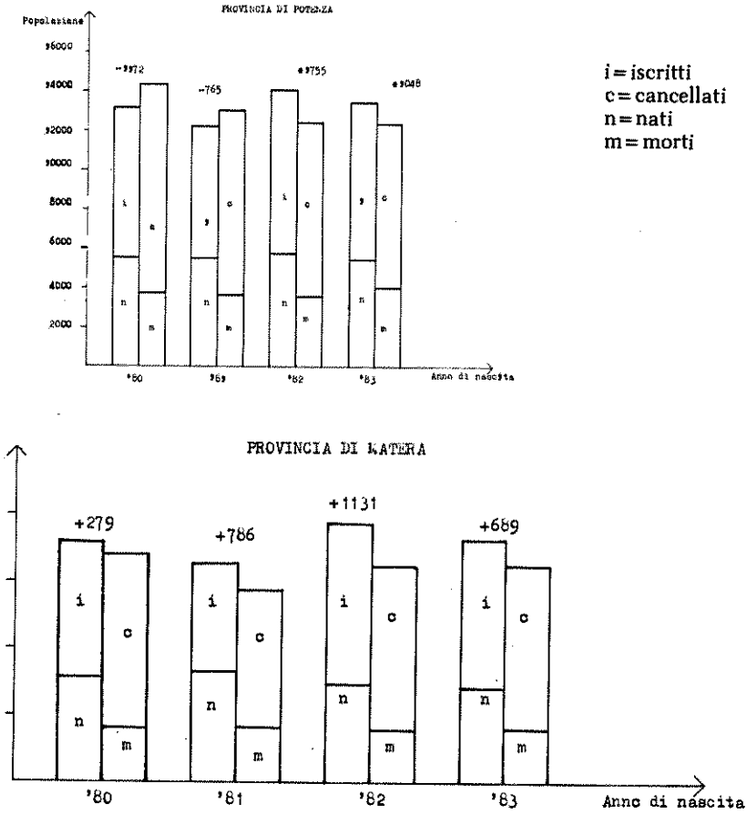
I dati statistici demografici vanno interpretati seguendo due parametri:

- movimento naturale, che è dato dal numero per anno dei nati vivi e dei morti;
- movimento migratorio che è dato dal numero per anno degli iscritti e cancellati dall'albo provincale per trasferimento di residenza (da o per altri comuni, da o per l'estero).

Il bilancio demografico per anno è dato da (nati vivi + immigrati - (morti + emigrati).

La Tab. 1 riporta i dati del bilancio demografico complessivo per ciascun anno del periodo '80-83, preso in esame nel nostro studio, per le provincie di Potenza e Matera.

TAB. I - BILANCIO DEMOGRAFICO COMPLESSIVO PER ANNO IN PROVINCIA DI POTENZA E MATERA NEL PERIODO '80-'83



RISULTATI E CONSIDERAZIONI

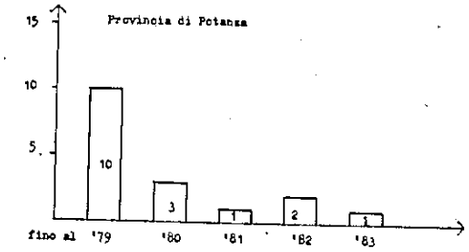
I dati raccolti evidenziano che i Cooley viventi in Basilicata al 31.12.'83 erano 97. La fig. 1 ne riporta la provenienza.

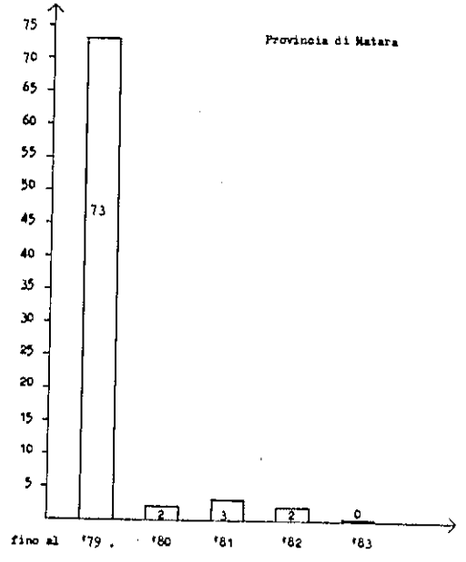
FIG. 1 - EPIDEMIOLOGIA DEL MORBO DI COOLEY IN BASILICATA AL 31/12/83; 97 COOLEY VIVENTI; 17 IN PROVINCIA DI POTENZA ED 80 IN PROVINCIA DI MATERA

Al 31.12.'83 ne vivevano 80 in provincia di Matera, 38 nella USL 6 Matera e 42 nella USL 7 Montalbano Jonico; e 17 in provincia di Potenza, 7 nella USL 1, 5 nella USL 2, 2 nella USL 3, 3 nella USL 5.

Inoltre nel periodo '80-83, che più da vicino interessa il nostro studio, sono nati in Basilicata 14 Cooley, 7 in provincia di Potenza, 7 in provincia di Matera (fig. 2).

FIG. 2 - CONFRONTO TRA LE DISTRIBUZIONI PER ANNO DEI COOLEY NATI NEL PERIODO '80-'83 NELLE DUE PROVINCIE LUCANE. AL 31-12-83 VIVEVANO IN LUCANIA 97 COOLEY; 17 IN PROVINCIA DI POTENZA E 80 IN PROVINCIA DI MATERA





Questi dati sono stati, quindi, riferiti, per l'intera regione, per ciascuna provincia e per ciascun anno del periodo considerato alla popolazione totale per anno (percentuale assoluta), ai nati vivi per anni (incidenza alla nascita); ed ancora si è calcolata la prevalenza, cioè il rapporto tra il numero totale dei Cooley viventi in un anno e la popolazione totale (Tab. II, III, IV).

TAB. II - SCHEMA RIASSUNTIVO DEI DATI IN NOSTRO POSSESSO DEI COOLEY NATI E VIVENTI PER CIASCUN ANNO E AI NATI VIVI PER ANNO NELLA BASILICATA.

Anno	Popolazione totale	Percentuale assoluta	Nati vivi	Nuovi nati Cooley	Prevalenza	Incidenza
1980	618.810	0,08‰	8574	5	88/618.810 1,422‰	5,831‰
1981	609.719	0,065‰	8544	4	92/609.719 1,508‰	4,681‰
1982	612.585	0,065‰	8671	4	96/612.585 1,567‰	4,613‰
1983	614.522	0,016‰	8277	1	97/614.522 1,578‰	1,208‰

TAB. III - SCHEMA RIASSUNTIVO DEI DATI IN NOSTRO POSSESSO DEI COOLEY NATI E VIVENTI PER CIASCUN ANNO DEL PERIODO '80-'81 RIFERITI ALLA POPOLAZIONE TOTALE PER ANNO E AI NATI VIVI PER ANNO NELLA PROVINCIA DI POTENZA.

Anno	Popolazione totale	Percentuale assoluta	Nati vivi	Nuovi nati Cooley	Prevalenza	Incidenza
1980	414.258	0,072‰	5497	3	13/414.258 0,313‰	5,457‰
1981	406.168	0,024‰	5457	1	14/406.168 0,344‰	1,832‰
1982	407.723	0,049‰	5651	2	16/407.723 0,393‰	3,539‰
1983	408.971	0,024‰	5360	1	17/408.971 0,415‰	1,865‰

TAB. IV - SCHEMA RIASSUNTIVO DEI DATI IN NOSTRO POSSESSO DEI COOLEY NATI E VIVENTI PER CIASCUN ANNO DEL PERIODO '80-'83 RIFERITI ALLA POPOLAZIONE TOTALE PER ANNO E AI NATI VIVI PER ANNO NELLA PROVINCIA DI MATERA

Anno	Popolazione totale	Percentuale assoluta	Nati vivi	Nuovi nati Cooley	Prevalenza	Incidenza
1980	204.552	0,097‰	3077	2	75/204.552 3,666‰	6,499‰
1981	203.551	0,14‰	3087	3	78/203.551 3,831‰	9,718‰
1982	204.862	0,097‰	3020	2	80/204.862 3,905‰	6,6622‰
1983	205.551	0	2917	0	80/205.551 3,891‰	0

Dallo studio si evidenzia come in provincia di Matera si è avuto una netta riduzione della natalità dei Cooley nel periodo considerato, circa il 75%, per cui la prevalenza è rimasta stabile, nonostante si sia del tutto annullata la mortalità di tali soggetti.

Inoltre i dati raccolti evidenziano che in provincia di Potenza si possono individuare 2 poli dove si concentra tutta la natalità dei Cooley e dove si ritrovano tutti i 17 Cooley oggi viventi nella provincia potentina: si tratta dei Centri della Valle del Noce, del Sarmento e del Sinni (USL 3 e USL 5) e dei Centri del Melfese e del Vulture (USL 1), del Capoluogo e di altri Centri della USL 2, situati tra la USL 1 e la USL 6.

Del resto anche i 7 Cooley nati in provincia di Potenza nel periodo studiato si concentrano in queste due sacche; S. Arcangelo (2) e Lavello (2), Rionero (1), San Fele (1) e Tolve (1).

I 7 Cooley nati, invece, in provincia di Matera nel periodo '80-'83, provengono nella quasi totalità (6 casi) dai centri rivieraschi dello Jonio, dove la incidenza percentuale di soggetti portatori del «trait» beta talassemico, raggiunge talora anche valori del 15%.

Tali valori in provincia di Matera sono stati determinati con un approccio diretto, poichè da 5 anni viene condotto uno screening annuale per le microcitemie.

Per la provincia di Potenza abbiamo cercato di ricavare tale valore con un appoggio indiretto; cioè si è cercato di risalire alla frequenza genotipica eterozigote (2pq) partendo dalle frequenze geniche; q, quella del gene B^t ricavata dalla frequenza degli omozigoti affetti (Cooley) in riferimento ai nati vivi, e p, frequenza del gene normale, B^n, come complemento a 100 della frequenza q.

Infatti per tutta la provincia di Potenza nel periodo '80-'83, per una popolazione totale media residente di 409.280, per un valore medio di nati vivi di 5.491, per un valore medio di nati affetti da morbo di Cooley di 1.75, per $q^2=\sqrt{\frac{1}{3137}}$; per $q=\frac{1}{56}=1.79\%$.

per p=(100-1.79)=98,21=98,21%.

la frequenza di eterozigoti (2pq) sarà uguale a 3.51%

Inoltre per i Centri della USL 1, Potenza e gli altri Centri della USL 2, situati a Nord di Potenza tra USL 1 e USL 6, nel periodo 1980-'83, per una popolazione totale media residente di 200.614, per un valore medio di nati vivi di 2.888, per un valore medio di nati affetti da morbo Cooley di 1.25, per $q^2=\sqrt{\frac{1}{2310}}$; per $q=\frac{1}{48}=2.1\%$

per p = (100 - 2.1) = 97,9%

la frequenza degli eterozigoti (2pq) sara uguale a 4,1%.

Infine per i Centri della USL 5 + S. Arcangelo (USL 4), nel periodo '80-'83, per una popolazione totale media residente di 37.566, per un valore medio di nati vivi di 519, per un valore medio di nati affetti da morbo di Cooley di 0.5,

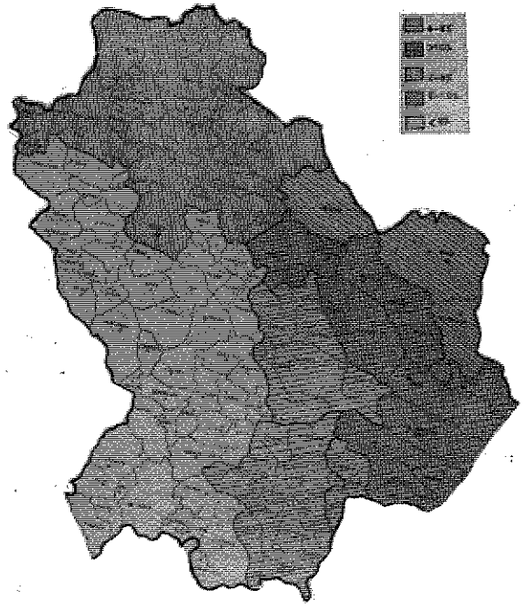
per $q^2=\sqrt{\frac{1}{1000}}$; per $q=\frac{1}{31}=3{,}2\%$

per $p=(100 - 3.2)=96{,}8\%$

la frequenza degli eterozigoti (2pq) sarà uguale a 6.2%.

I dati che emergono sono solo indicativi ma sufficientemente accettabili perchè vicini a quelli riscontrati in provincia di Matera per i centri viciniori (5,8%) ai centri potentini dell'Alta Valle del Sinni, della Valle del Sarmento e della Valle del Noce; e molto vicini alla media dell'Italia Meridionale per la parte restante della provincia di Potenza e per il Melfese ed il Vulture.

FIG. 3 - INCIDENZA DELLA B-TALASSEMIA IN LUCANIA



CONCLUSIONI

L'analisi dei dati ci dice che in provincia di Potenza per una incidenza di eterozigoti del «trait» B talassemico pari al 3% circa, nascono 1,75 Cooley l'anno per una popolazione di circa 400.000 abitanti e per circa 6.000 nuovi nati l'anno; mentre in provincia di Matera per un'incidenza di eterozigoti pari al 10% circa ci dobbiamo attendere 7 nuovi Cooley ogni anno per una popolazione di 200.000 abitanti circa e per circa 3.000 nuovi nati l'anno.

Pertanto a nostro avviso bisognerà continuare l'opera di vigilanza intrapresa in provincia di Matera e prestare particolare attenzione in provincia di Potenza alle zone a Nord del capoluogo ed alle zone attigue alla fascia metapontina.

Tutti gli sforzi che si produrranno nell'attuare una mirata strategia operativa nell'ambito della prevenzione del morbo di Cooley in terra lucana non saranno certamente vani ma gratificanti a medio-termine.

BIBLIOGRAFIA

1. N. Tannoia, A. Cascone, *Epidemiologia della Talassemia Major nella provincia di Matera* (dati relativi agli anni 1972 -1977) C.N.R. Subprogetto MEE N. 80.01170.83
2. A. Cascone, D. Latorraca: *Incidenza della B Talassemia in Provincia di Matera* Atti della S.L.M.C. 1983.
3. A. Cascone, D. Latorraca *Utilizzazione dell'equilibrio di Hardy -Weinberg per il sistema Biallelico B^n/B^t nella popolazione della provincia di Matera* Atti della S.L.M.C. 1983
4. A. Cascone. G. Ippolito, D. Latorraca, M. Dilillo, M. Iannuzziello: *Verifica dell'efficacia di un programma di prevenzione del Morbo di Cooley in provincia di Matera.* Atti della S.L.M.C. 1984

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

INCHIESTA ALIMENTARE IN DIABETICI AMBULATORIALI

RIASSUNTO

Una inchiesta alimentare retrospettiva mediante intervista è stata attuata dagli AA. con l'intento di verificare il grado di adesione alla dieta da parte di pazienti diabetici ambulatoriali.

Sono stati studiati i comportamenti alimentari di diabetici di 1° e 2° tipo con diversa durata di malattia e con variabile frequenza di consultazione del Servizio Diabetologico.

PREMESSA

La prescrizione di una dieta, meglio se ad alto contenuto in fibre alimentari, costituisce uno dei momenti principali nell'approccio alla terapia di un soggetto con diabete mellito (9).

Tuttavia l'efficacia a lungo termine della dieta spesso risulta minima o addirittura assente per l'interferenza di elementi che influenzano

negativamente la compliance del diabetico prima, durante o dopo la prescrizione dietetica.

Le prescrizioni dietetiche, infatti, spesso non tengono nella dovuta considerazione le tre dimensioni di un appropriato bilancio dell'atto di mangiare (biologica, psicologica e sociale), dimensioni che invece abbisognano di una reciproca integrazione (3).

L'individuazione e la rimozione di tutti i possibili fattori, che diminuirebbero l'efficacia della dietoterapia, passano attraverso le seguenti fasi:

1) raccolta di una anamnesi nutrizionale per studiare gli aspetti biologici;

2) analisi delle motivazioni del comportamento alimentare per approfondire gli aspetti psico-sociali.

SCOPO DEL LAVORO

Condurre una inchiesta sulle abitudini alimentari di due diverse popolazioni diabetiche trattate ambulatoriamente, una da parte del medico di base e l'altra da parte dello specialista diabetologo ospedaliero, valutando i seguenti parametri: introito calorico giornaliero, ripartizione percentuale dei principi nutritivi, intake giornaliero di colesterolo e fibra alimentare, rapporto acidi grassi polinsaturi / acidi grassi saturi (P/S), consumo pro die di etanolo.

MATERIALI E METODI

Con l'aiuto di una dietista è stata raccolta, mediante intervista, l'anamnesi alimentare retrospettiva di 84 soggetti scelti a caso tra gli utenti del Centro Antidiabetico di Matera, alcuni abituali (n. 45), altri nuovi (n.39). Le caratteristiche generali dei soggetti esaminati (sesso, età, durata malattia, terapia praticata, nonchè l'anzianità e la periodicità di consultazione solo per i soggetti abituali) sono illustrate nelle Tabelle n. 1 e 2.

TAB. 1 - CARATTERISTICHE GENERALI DEI DIABETICI DI NUOVA CONSULTAZIONE

	sesso		totale	età media	durata malattia
	F	M			
	n.	n.	n.	anni	anni
dieta	6	8	14	53,7 (10)	1,6
ipo-orali	9	8	17	61,9 (8,1)	3,5
insulina	5	3	8	53,0 (20)	7,8

in parentesi la deviazione standard

TAB. 2 - CARATTERISTICHE GENERALI DEI DIABETICI DI VECCHIA CONSULTAZIONE.

	sesso		totale	età	durata	consultazione	
	F	M	n.	media anni	malattia anni	anzianità anni	periodicità giorni
dieta	4	5	9	53 (7,9)	1.9	1,8	168
ipo-orali	6	6	12	56 (6,3)	5,9	3,2	100
insulina	14	10	24	52 (13,3)	9,2	2,4	51

in parentesi la deviazione standard

L'indagine alimentare ha riguardato i pasti del giorno prima ed è stata effettuata con l'aiuto delle illustrazioni contenute in un atlante ragionato di alimentazione (4), onde facilitare al massimo la raccolta dell'anamnesi e ridurre al minimo le differenze tra il valore reale, quello riferito e quello calcolato dei parametri presi in esame.

Per la determinazione dell'apporto giornaliero di colesterolo e della fibra alimentare e per il calcolo del rapporto P/S sono stati impiegati i modelli matematici proposti da Tater e coll (5).

È stata richiesta la professione esercitata e sulla base di questa tutti i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: attività fisica leggera, moderata e pesante.

A tutti i soggetti è stata determinata l'emoglobina glicosilata con metodo cromatografico (Biochemia).

È stato valutato anche il comportamento dei seguenti indici bioumorali e strumentali, che non saranno presentati in questa comunicazione per esigenze di tempo e spazio: pressione arteriosa, colesterolemia, col-HDL, trigliceridemia, uricemia.

RISULTATI

Nei pazienti abituali, che avevano ricevuto al momento della prima visita una lista stampata di raccomandazioni dietetiche sia di tipo qualitativo che quantitativo, è stato effettuato un confronto tra le Kcal totali «raccomandate» durante la prima consultazione e quelle «rilevate» con l'inchiesta alimentare al momento di questo studio.

La Tabella n. 3 mostra come, tra i soggetti abituali, il gruppo in trattamento dietetico sia più aderente alle prescrizioni del gruppo dei soggetti in terapia con ipo-orali o insulina, ed inoltre come tutti gli intervistati dichiarino introiti calorici medi inferiori a quelli prescritti.

TAB. 3 - CONFRONTO FRA LE KCAL TOTALI «RACCOMANDATE» E QUELLE «RILEVATE» NEI DIABETICI DI VECCHIA CONSULTAZIONE, RISPETTO ALLA TERAPIA.

	Kcalorie raccomandate	Kcalorie rilevate	Delta
Dieta	1444±397	1418±480	— 26
Ipo-Orali	1352±300	1243±594	— 109
Insulina	1537±284	1251±365	— 285

La tabella n. 4 mostra il confronto tra le Kcalorie totali medie raccomandate e quelle rilevate nei soggetti di nuova consultazione, espresso come valore Delta (Calorie rilevate - Calorie raccomandate): mentre i gruppi dei pazienti in trattamento dietetico e con ipo-orali dimostrano introiti calorici totali superiori a quelli raccomandati al momento della consulenza diabetologica (Delta sempre positivo), in altri termini questi soggetti mangiano di più di quanto dovrebbero, il gruppo in terapia insulinica, oltre a presentare il più basso introito di calorie, offre a considerare un Delta negativo, vale a dire mangia di meno di quanto dovrebbe.

TAB. 4 - CONFRONTO FRA LE KCAL TOTALI «RACCOMANDATE» E QUELLE «RILEVATE» NEI DIABETICI DI NUOVA CONSULTAZIONE, RISPETTO ALLA TERAPIA.

	Kcalorie raccomandate	Kcalorie rilevate	Delta
Dieta	1450±352	1476±562	+ 26
Ipo-Orali	1294±281	1558±754	+ 264
Insulina	1550±346	1368±417	— 181

Le quantità di Calorie rilevate e quelle raccomandate, considerate rispetto all'attività fisica espletata, sono indicate nella tabella n. 5, che presenta anche i valori medi del BMI nei sei gruppi di soggetti: le colonne delle calorie raccomandate e delle calorie rilevate indicano rispettivamente l'orientamento seguito nella prescrizione dietetica ed il grado di adesione degli intervistati alla prescrizione; ad attività fisiche crescenti corrispondono quantità caloriche crescenti valutabili attorno al 15% nei soggetti con attività moderata ed a circa il 25% nei soggetti con attività pesante rispetto alle calorie necessarie per attività leggere.

TAB. 5 - CONFRONTO TRA LE KCALORIE TOTALI «RILEVATE» (RI) E QUELLE «RACCOMANDATE» (RA) NEI SOGGETTI DI VECCHIA (V.C.) E NUOVA (N.C.) CONSULTAZIONE, RISPETTO AL GRADO DI ATTIVITÀ FISICA.

	Vecchia Consultazione			Nuova Consultazione		
	Kcalorie			Kcalorie		
	RA	RI	BMI	RA	RI	BMI
Attività:						
leggera	1.320	1.149	30,4	1.365	1.500	28,9
moderata	1.406	1.229	29,0	1.350	1.117	34,0
pesante	1.637	1.551	30,0	1.600	2.101	29,5

Più ampie oscillazioni si osservano nel gruppo di nuova consultazione, in cui, però vi è una maggiore eterogeneità del campione rispetto al peso corporeo.

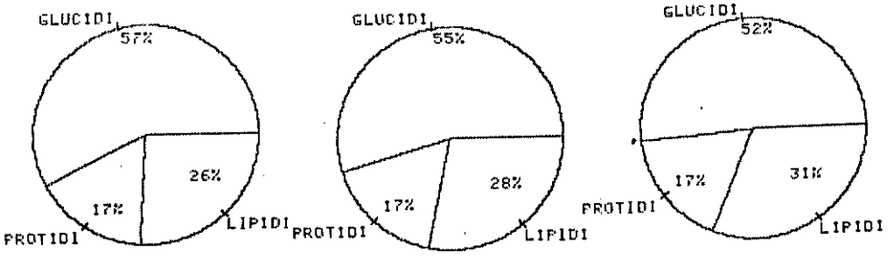
I valori calorici disaggregati rispetto al sesso vengono presentati nella tabella n. 6: i maschi evidenziano nei due gruppi valori maggiori rispetto alle femmine, eccetto che per i soggetti con attività moderata i quali hanno, nel gruppo di nuova consultazione, un BMI medio elevato di 34.

TAB. 6 - CONFRONTO FRA LE KCALORIE TOTALI RILEVATE NEI SOGGETTI DI VECCHIA (V.C.) E NUOVA (N.C.) CONSULTAZIONE, RISPETTO AL GRADO DI ATTIVITÀ FISICA ED AL SESSO.

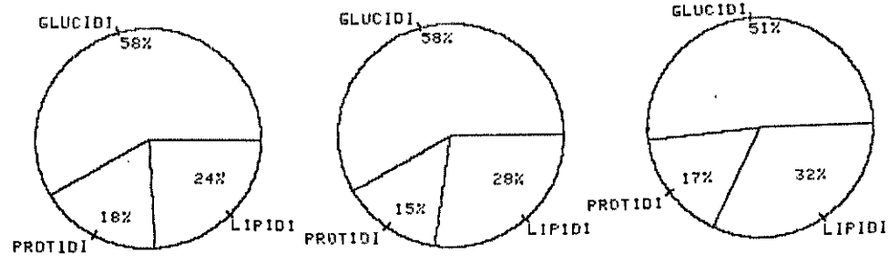
	Vecchia Consultazione		Nuova Consultazione	
	Kcalorie rilevate		Kcalorie rilevate	
	maschi	femmine	maschi	femmine
Attività:				
leggera	1.289	1.149	1.691	1.266
moderata	1.660	1.085	1.015	1.137
pesante	1.626	1.100	2.099	2.119

Il contributo percentuale dei diversi nutrienti a determinare l'apporto energetico globale è indicato nelle tabelle n. 7 e n. 8: da evidenziare nel gruppo di vecchia consultazione il tasso costante di proteine (17%) e le variazioni reciproche dei glucidi e lipidi con oscillazioni comprese rispettivamente tra 52 e 57% e tra 26 e 31%; nel gruppo di nuova consultazione le variazioni riguardano sia i glucidi (min. 51% - max. 58%), sia i protidi (min. 15% - max 18%) che i lipidi (min. 24% -max 32%).

TAB. 7 - RIPARTIZIONE PERCENTUALE DEI NUTRIENTI NEI SOGGETTI DI VECCHIA CONSULTAZIONE (A=DIETA; B=IPO-ORALI; C=INSULINA)



TAB. 8 - RIPARTIZIONE PERCENTUALE DEI NUTRIENTI NEI SOGGETTI DI NUOVA CONSULTAZIONE (A=DIETA; B=IPO-ORALI; C=INSULINA)



TAB. 9 - VALORI MEDI DELL'INTAKE DI COLESTEROLO, FIBRA ALIMENTARE E RAPPORTO P/S NEI DIABETICI DI VECCHIA (V.C.) E NUOVA (N.C.) CONSULTAZIONE IN TRATTAMENTO SOLTANTO CON DIETA

	colesterolo mg./24 h.	fibra alimentare g./24 h.	rapporto P/S
V.C.	169	9,4	0,98
N.C.	151	7,9	2.0

TAB. 10 - VALORI MEDI DELL'INTAKE DI COLESTEROLO, FIBRA ALIMENTARE E RAPPORTO P/S NEI DIABETICI DI VECCHIA (V.C.) E NUOVA (N.C.) CONSULTAZIONE IN TRATTAMENTO CON IPO-ORALI.

	colesterolo mg./24 h.	fibra alimentare g./24 h.	rapporto P/S
V.C.	194	7,0	1,7
N.C.	170	9,7	2,1

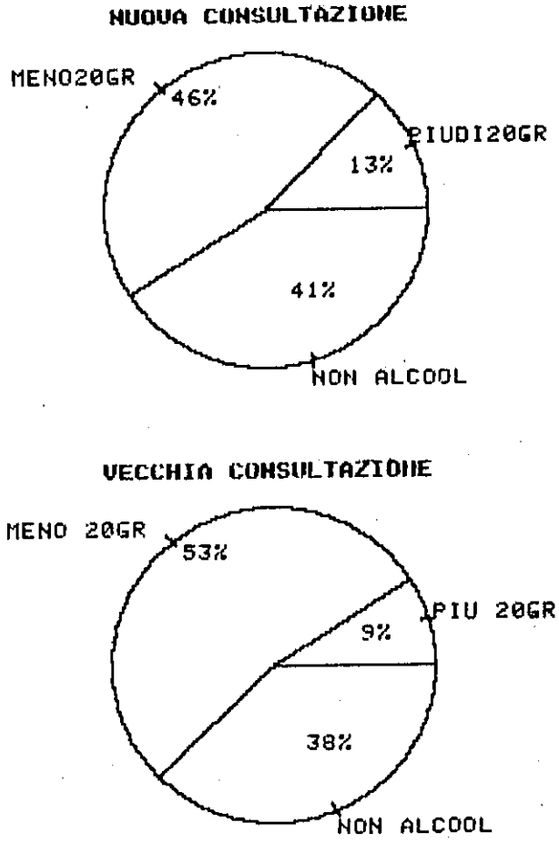
TAB. 11 - VALORI MEDI DELL'INTAKE DI COLESTEROLO, FIBRA ALIMENTARE E RAPPORTO P/S NEI DIABETICI DI VECCHIA (V.C.) E NUOVA (N.C.) CONSULTAZIONE IN TRATTAMENTO CON INSULINA

	colesterolo mg./24 h.	fibra g./24 h.	rapporto P/S
V.C.	212	7,9	2,9
N.C.	196	8,4	0,95

I valori medi dell'introito giornaliero di colesterolo, fibra alimentare ed il rapporto P/S vengono presentati rispetto alla terapia praticata nelle tabelle n. 9, n. 10, n. 11.

L'abitudine a bere sostanze alcooliche e le relative quantità consumate sono mostrate nella figura 12.

TAB. 12 - CONSUMO DI ALCOOL NEI SOGGETTI DI NUOVA E VECCHIA CONSULTAZIONE.



Nelle figure n. 13 e n. 14 sono indicati i consumi di alcool rispettivamente dei soggetti di nuova e di vecchia consultazione in base al sesso.

FIG. 13 - CONSUMO DI ALCOOL NEI SOGGETTI DI NUOVA CONSULTAZIONE, PER SESSO

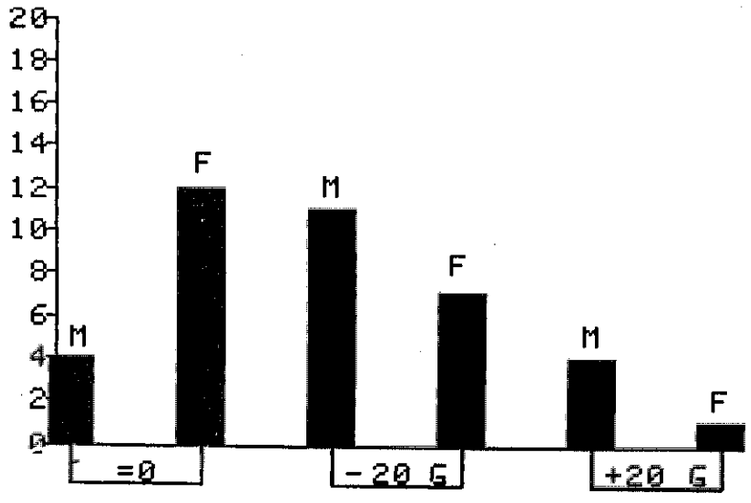
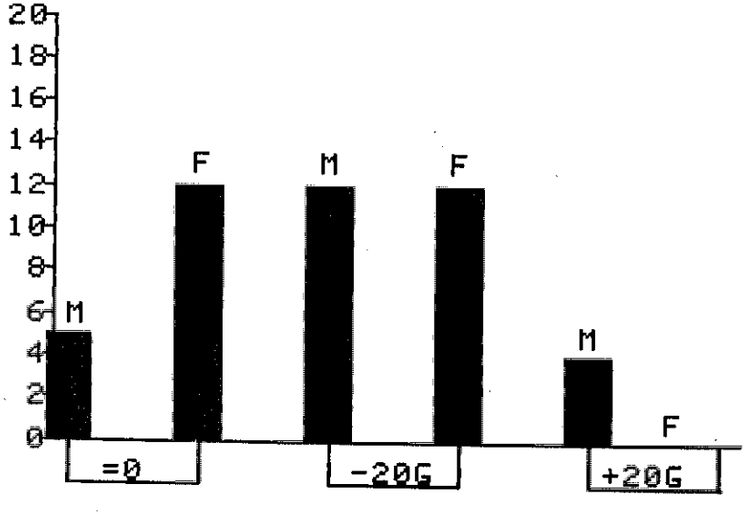
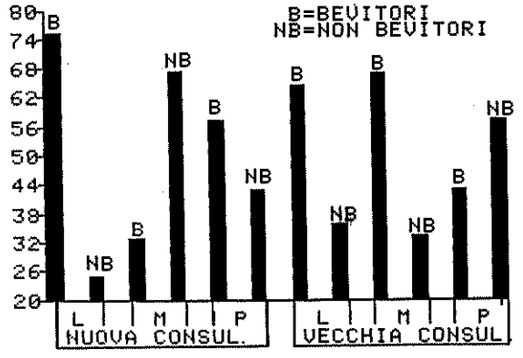


FIG. 14 - CONSUMO DI ALCOOL NEI SOGGETTI DI VECCHIA CONSULTAZIONE, PER SESSO

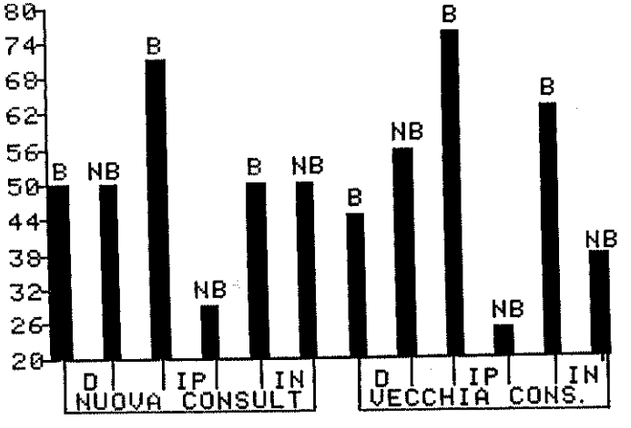


Le tabelle n.15 e n.16 evidenziano le percentuali dei bevitori rispettivamente in base all'attività fisica esercitata ed al tipo di terapia praticata.

TAB. 15 - ABITUDINE ALL'ALCOOL ED ATTIVITÀ FISICA (L=LEGGERA, M=MODERATA, P=PESANTE)



TAB. 16 - ABITUDINE ALL'ALCOOL E TERAPIA PRATICATA (D=DIETA; IP=IPO-ORALI; IN=INSULINA)



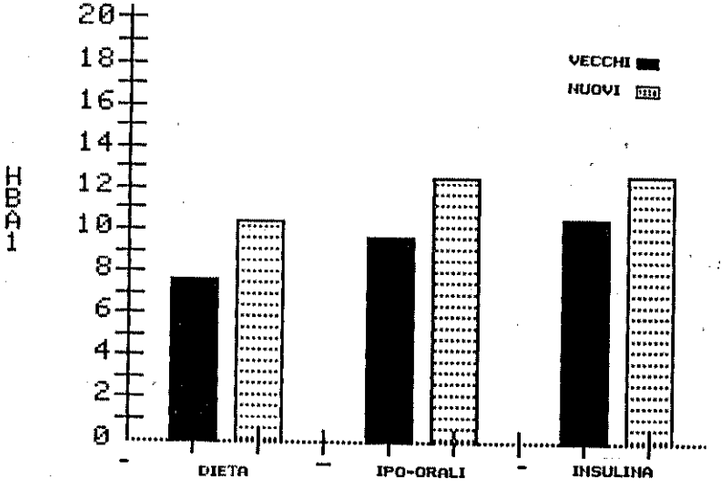
La tabella n. 17 prende in esame i soggetti abituali che sono aumentati o diminuiti di peso durante il periodo di osservazione: l'incremento è coinciso con un apporto energetico maggiore, mentre il decremento si è associato ad una ridotta assunzione di calorie.

TAB. 17 - CONFRONTO FRA LE KCALORIE «RACCOMANDATE» E QUELLE «RILEVATE» NEI SOGGETTI DI VECCHIA CONSULTAZIONE CON DECREMENTO (Δ BMI < -1) ED INCREMENTO (Δ BMI $> +1$) DEL PESO CORPOREO.

	Kcalorie raccomandate	Kcalorie rilevate	Δ Kcalorie
Δ BMI < -1	1.196	966	— 229
Δ BMI $> +1$	1.549	1.295	— 254

I rapporti tra prescrizione dietetica e variazioni del peso corporeo, meritando uno studio a parte, saranno oggetto di successiva comunicazione.

FIG. 18 - CONFRONTO DEI VALORI DI HBA_1 TRA VECCHI E NUOVI PAZIENTI



La fig. 18 mostra i livelli di HBA1 in tutti i soggetti suddivisi in base alla terapia praticata: risulta evidente che i vecchi pazienti presentano valori di emoglobina glicosilata nettamente migliori rispetto ai nuovi, qualunque sia la terapia praticata.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.

Gli apporti calorici raccomandati e quelli riferiti appaiono in tutti i nostri pazienti sostanzialmente dipendenti dal sesso, peso corporeo e grado di attività fisica.

La suddivisione percentuale delle calorie globali fra i vari principi nutritivi (glucidi 51-58%, protidi 15-18%, lipidi 24-32%) è in armonia con i LARN (livelli di assunzione raccomandanti di nutrienti per gli italiani) i cui valori sono oggi considerati in eccesso (glucidi 56%, protidi 12%, lipidi 32%) (4).

Il basso consumo medio di fibra (inferiore ai 10 g/24 ore) è una caratteristica presente in tutti i soggetti esaminati.

Il consumo medio giornaliero di colesterolo, presente, com'è noto, solo nei cibi di origine animale, si è mantenuto in ambedue i gruppi esaminati al di sotto dei 250-300 mg. al giorno, limite massimo raccomandato dall'American Heart Association.

Il rapporto P/S è quasi sempre superiore a 1; in considerazione dell'attività aterogena degli acidi grassi saturi viene consigliato di introdurre almeno un grammo di polinsaturi per ogni grammo di saturi per controbilanciarne gli effetti, mentre alcuni studiosi sono arrivati addirittura a proporre un rapporto P/S = 2, rapporto che compare in vari sottogruppi fra i nostri soggetti; il tradizionale impiego di olio di oliva nella cucina lucana è certamente alla base di questi risultati che si sovrappongono alle raccomandazioni dell'American Heart Association che consiglia un rapporto tra saturi, monoinsaturi e polinsaturi di 1:1:1, e cioè per un 30% di lipidi, 10% di saturi, 10% di monoinsaturi e 10% di poliinsaturi.

Venticinque anni fa Keys rilevò l'importanza della dieta mediterranea nella prevenzione di arteriosclerosi e di malattie neoplastiche individuandone i vantaggi nell'alto consumo di olio di oliva, nell'uso elevato di fibre ed in quello limitato di prodotti caseari e carnei, nonchè nell'elevata attività fisica, a carattere lavorativo e non competitivo.

Recentemente diversi AA. (6) hanno suggerito di aumentare la quota di fibra alimentare nell'alimentazione del diabetico per migliorarne il controllo o per prevenirne la comparsa.

Orbene, alla luce di questi risultati, vi sono parecchie ragioni per ritenere che sia in atto nella nostra popolazione in generale, ed in quella diabetica in particolare, una inversione di tendenza delle abitudini alimentari «mediterranee», almeno rispetto all'impiego di fibra dietetica.

In conclusione, è auspicabile rinforzare l'entità e l'intensità dei messaggi educativi nel campo dell'alimentazione, onde frenare questa inversione e realizzare un migliore controllo ed una migliore prevenzione della malattia diabetica.

RINGRAZIAMENTI. Per la preziosa collaborazione nella raccolta delle anamnesi alimentari si ringrazia la dietista Maria Rosaria Nicoletti.

BIBLIOGRAFIA

1. Alabaster O., *Alimentazione e cancro* Ferro Edizioni, 1986.
2. Enzi G., *Le nutrizione dell'anziano* Aggiornamento del Medico, 9, 1, 35-42, 1986.
3. Gyula Cey-Bert, *The emotional and social aspects of eating.* Diabetes Education, How to improve patient education, Excerpta Medica, 199-206, 1983.
4. Istituto Scotti Bassani per la ricerca scientifica e l'informazione nutrizionale, *Atlante ragionato di alimentazione*, Giugno 1983.
5. Tater D., Le Gall F., Bercovici J.P., *Mathematical Model to obtain cholesterol, P/S ratio, and Fiber daily intake* Diabetes Care 8, 2, 194, 1985.
6. Jenkins DJA et al., *Unabsorbable carbohydrates and diabetes: decreased postprandial hyperglycemia.* Lancet, 2. 173, 1976.
7. The American Dietetic Association, *Handbook of clinical dietetics*, 1981.

M. AUTILIO, G. TRAMICE, V. LAVIERI, A. PENNACCHIA, A. MAIOLI, M. VIA
M. PACIELLO, F. QUAGLIARELLA, L. DE NATALE*
G. NACCI**
A. LOPIZZO***
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo di Potenza
Divisione di Medicina Generale - Primario Dr. V. LAVIERI
**Divisione di Neurologia* - Primario Prof. L. DE NATALE
***Servizio di Neuroradiologia*
****Servizio di Cardioreumatologia* - Primario Dr. D. MECCA

VALORE DIAGNOSTICO DI ALCUNE INDAGINI STRUMENTALI (T.C., E.E.G., DOPPLER DIREZIONALE) NELLE VASCULOPATIE ACUTE CEREBRALI

Studio correlativo su pazienti presso la divisione di Medicina Generale dell'Ospedale S. Carlo di Potenza

Le malattie cerebrovascolari acute rappresentano una delle patologie più importanti nell'ambito di una popolazione, per la loro alta incidenza e per il tipo di lesione spesso letale o invalidante.

Fino a qualche anno addietro la diagnostica di tali affezioni era basata sulla storia clinica, l'esame del liquor c.r., l'elettroencefalogramma e l'angiografia tradizionale.

Attualmente è possibile utilizzare altre metodiche: il doppler direzionale o con immagini in real-time B mode; l'angiografia digitale, la tomografia computerizzata (T.C.), la risonanza magnetica nucleare (N.M.R.) e la Tomografia ad Emissione Positronica (P.E.T.) (1).

Se la storia clinica ancora oggi non ha perduto il suo importante ruolo nella diagnostica delle cerebrovasculopatie acute, alcune tra le indagini sopra menzionate e soprattutto la T.C., sono da considerarsi procedure diagnostiche capaci di confermare il sospetto clinico e rilevarne le caratteristiche differenziali.

Scopo del presente lavoro è la valutazione della capacità diagnostica e della sensibilità relativa di alcune indagini strumentali quali la T.C., l'E.E.G., e l'es. doppler direzionale dei tronchi sovra-aortici in pazienti ricoverati per cerebrovasculopatia acuta.

MATERIALE E METODO

È stato effettuato uno studio retrospettivo su 206 pazienti ricoverati per cerebrovasculopatia acuta presso la Divisione di Medicina Generale dell'Ospedale S. Carlo di Potenza nel periodo marzo 1983 - dicembre 1985. Tutti questi pazienti furono sottoposti a T.C. cerebrale.

In base ai segni clinici abbiamo suddiviso tali pazienti in due gruppi: 1) Ictus Ischemici completi con esiti; 2) R.I.A.; sotto questo ultimo termine (attacchi ischemici reversibili) abbiamo inteso raggruppare gli episodi di ischemia cerebrale focale a regressione clinica pressocchè completa nel giro di 24 ore (TIA o attacchi ischemici transitori) oppure nel termine di tre settimane dall'inizio della sintomatologia (RIND o deficit neurologici ischemici reversibili) (2).

Un terzo gruppo è costituito dalle emorragie cerebrali intraparenchimali primitive, diagnosticate praticamente tutte in base ai dati della T.C. cerebrale.

Non sono stati considerati nello studio gli episodi di Emorragia Sub-Aracnoidea (ESA). Gli esami di Tomografia Computerizzata sono stati eseguiti dopo le prime 48 ore dall'inizio e non oltre la seconda settimana dall'insorgenza dei sintomi. È stato utilizzato un sistema Pfizer 0450, total body, 4ª generazione (cioè a rotazione del tubo radiogeno all'interno di una corona di detettori stazionari), matrice 256 × 256, spessore dello strato minimo 2 mm con possibilità di ricostruzioni frontali e sagittali, dimensione della tessera minima 1 mm².

La diagnosi di lesione ischemica è stata formulata solo in presenza di un'area di ipodensità (infarto ischemico). Nel 5% dei casi la lesione appariva come un'area di ipodensità nel cui contesto si evidenziava un'iperdensità (infarto emorragico). La diagnosi di emorragia si basava sulla presenza di un'area di iperdensità. Nei casi dubbi un controllo T.C. a distanza di qualche giorno o lo studio angiografico hanno confermato la diagnosi.

L'uso del mezzo di contrasto non è da considerarsi a causa del suo incostante impiego nella fase acuta della malattia.

L'esame doppler direzionale dei tronchi sovra-aortici è stato eseguito con apparecchio bidirezionale «D 800 DE LALANDE» con sonde da 4 e 8 MHz. Si è praticato un esame di base ed una valutazione della pervietà del circolo di Willis con manovre compressive carotidee.

Sono stati considerati patologici soltanto i quadri doppler che mostravano ostruzione completa di vasi carotidei o vertebrali, o presenza di stenosi da sospette placche ateromasiche emodinamicamente significative, con indici di ostruzione superiore al 50% (3).

L'Esame Elettro Encefalografico è stato eseguito con un poligrafo ATE sfruttando montaggi a 9 elettrodi bipolari secondo lo schema internazionale 10-20. Quando possibile sono state eseguite prove attivatrici (iperpnea, stimolazione luminosa intermittente). Sono stati considerati patologici quei quadri E.E. grafici caratterizzati da rallentamento dell'attività elettrica cerebrale con frequenza di tipo theta o delta focali o generalizzate con o senza elementi puntuti.

RISULTATI

In base ai segni clinici i 206 casi sono stati così suddivisi: a) 111 ictus ischemici con esiti; b) 47 attacchi ischemici reversibili; c) 48 emorragie intraparenchimali primitive. (Tab. 1)

TAB. 1 - MALATTIE CEREBROVASCOLARI ACUTE

Incidenza sui ricoveri in Medicina Generale	9,2%
Casi esaminati alla T.A.C.	206
Ictus ischemici completi con esito	111
Attacchi ischemici reversibili	47
Emorragie intracerebrali primitive	48

Nel primo gruppo la T.C. ha rilevato la presenza di alterazioni ischemiche cerebrali in 95 casi, pari al 85,5% circa, mentre l'E.E.G. effettuato in 49 casi, ha rilevato 28 casi patologici con una percentuale pari al 57,1%. L'esame doppler direzionale, eseguito in 39 casi ha invece presentato una risposta patologica in 19 casi con una incidenza pari al 48,7% (Tab. II)

TAB. II

Metodica	Pazienti Esaminati	Casi Patologici	Percentuale	
TAC Cerebrale	111	95	85,5	Ictus Ischemici completi con esiti
EEG	49	28	57,1	
Doppler TSA	39	19	48,7	
TAC Cerebrale	47	17	36,1	Attacchi Ischemici reversibili (RIA) (TIA + RIND)
EEG	32	10	31,2	
Doppler TSA	29	6	20,6	
TAC Cerebrale	48	48	100	Emorragia Intracerebrale Primitiva
EEG	12	11	91	
Doppler TSA	/	/	/	

Nel gruppo affetto da attacchi ischemici reversibili (47 casi), l'esame T.C. cerebrale ha rilevato 17 casi patologici pari al 36,1%, mentre l'EEG, effettuato su 32 pazienti, ha presentato un quadro patologico in 10 casi con una incidenza pari al 31,2%. L'esame doppler direzionale valutato su 29 soggetti, ha mostrato la presenza in 6 casi di sintomi patologici con una percentuale pari al 20,6% (Tab. 2).

Nel gruppo affetto da emorragia cerebrale intraparenchimale primitiva la T.C. è stata sempre dimostrativa (100%), mentre l'E.E.G. è stato valutato patologico in 11 casi su 12 con una percentuale pari al 91% (Tab. 2).

Inoltre in 26 casi di ictus ischemici con esiti sono state praticate tutte e tre le indagini sullo stesso paziente e si sono avute le seguenti risposte: 21 positivi alla T.C. (80,7%), 13 positivi all'esame doppler direzionale (50%) e 13 positivi all'E.E.G. (50%) (Tab. 3).

TAB. 3 - ICTUS ISCHEMICO COMPLETO CON ESITI

Pazienti studiati con le tre metodiche contemporaneamente

Metodica	Pazienti esaminati	Casi patologici	%
T.A.C.	26	21	80,7
E.E.G.	26	13	50,0
DOPPLER	26	13	50,0

DISCUSSIONE

I dati in precedenza mostrati indicano che tra le indagini diagnostiche prese in considerazione nel presente studio, la T.C. costituisce un presidio di rilevanza fondamentale nella diagnosi delle emorragie cerebrali intraparenchimali primitive ed assume un ruolo difficilmente sostituibile nella differenziazione tra lesione ischemica ed emorragica.

L'EEG ha mostrato di avere una notevole sensibilità nei casi di emorragia, in quanto rileva anomalie nel 91% dei casi, ma purtroppo non ha alcuna specificità diagnostica.

L'indagine T.C. cerebrale nel gruppo degli ictus ischemici con esiti ha evidenziato una ottima sensibilità e soprattutto specificità diagnostica, mentre l'esame doppler direzionale e l'EEG hanno mostrato solo una mediocre risposta patologica (48,7% e 57,1%) e sono del tutto privi di specificità. Infatti i quadri elettroencefalografici non sono

patognomonici di lesione vascolare e, anche se l'esame doppler fosse dimostrativo per presenza di una stenosi significativa od anche di una ostruzione completa dei grossi tronchi sopra-aortici, queste spesso possono essere ben compensate, e quindi non necessariamente cause nella genesi della sintomatologia.

In generale la presenza di casi negativi all'esame T.C. cerebrale può dipendere da vari fattori (Tab. 4)

TAB. 4 - CAUSE DI MANCATA DIAGNOSI ALL'ESAME TC NEI CASI CON DIAGNOSI CLINICA POSITIVA

- Ridotta capacità di risoluzione dell'apparecchio
- Area infartuale o emorragica di piccole dimensioni
- Area infartuale nelle prime ore dall'esordio clinico
- Area infartuale in fase di così detto «effetto nebbia»
- Emorragia in fase di isodensità
- Lesioni in fossa posteriore
- Diagnosi clinica errata
- Artefatti

La percentuale dell'85% di casi patologici riscontrata all'esame T.C. nel nostro studio è comunque sovrapponibile, se non forse migliore, a quelle rilevate in altri studi correlati T.C.-Clinica: 69,5% in prima settimana e 78,8% in quelle successive (4); 67% (5) (Tab. 5)

TAB. 5 - STUDI CORRELATI TAC-CLINICA

ICTUS ISCHEMICI COMPLETI CON ESITI

AUTORI	CASI PATOLOGICI
Skriver-Olsen 1982	69,5% in 1ª settimana 78,8% nelle successive
Hilton Jones 1985	67%
Nostra casistica	85,5%

Il gruppo RIA ha evidenziato che la T.C. cerebrale non presenta una spiccata sensibilità diagnostica anche se risulta un'indagine molto specifica nei casi positivi ed un importante sussidio nella diagnostica differenziale. Le percentuali di positività del nostro studio (36,1% di casi patologici all'esame T.C.) non si discostano di molto da quelle rilevate in altri lavori: 25% (6); 14-20% (7,8) (Tab. 6).

TAB. 6 - STUDI CORRELATI TAC-CLINICA

R.I.A.

AUTORI	CASI PATOLOGICI
Calandre L. 1984	25%
Perrone P. 1979	14% (TIA) 20%
Nostra casistica	36,1%

Queste basse incidenze di quadri patologici sono sicuramente da correlarsi principalmente al fatto che molti casi di TIA o RIND sono secondari ad ischemia cerebrale non seguita da lesioni parenchimali (9). Sempre nel gruppo RIA l'esame doppler direzionale ha mostrato la presenza di dati patologici nel 20,6%, percentuale sovrapponibile a quella del 28,7% o del 27% rilevata in altri studi (6) (Tab. 7). Infine l'EEG pur mostrando dati patologici nel 31,2% non ha presentato una buona sensibilità ed è privo di specificità.

TAB. 7 - STUDI CORRELATI DOPPLER TSA-CLINICA

R.I.A.

AUTORI	CASI PATOLOGICI
Calandre L. 1984	28,7%
Nostra casistica	20,6%

CONCLUSIONI

Il presente studio retrospettivo rileva che tra le indagini prese in considerazione la T.C. cerebrale è l'esame di scelta nella precoce valutazione dei disturbi cerebrovascolari acuti non solo nella differenziazione immediata fra emorragia ed infarto, ma anche perchè ci indica con estrema accuratezza la localizzazione (territori vascolari superficiali e profondi coinvolti), così come l'estensione (misure, effetto massa) delle lesioni vascolari, in modo da poter effettuare una diagnosi clinica definitiva ed una terapia quanto più appropriata possibile. Negli attacchi ischemici reversibili la sensibilità della T.C. si riduce alquanto, probabilmente in relazione alla diversa fisiopatologia dell'affezione e all'instaurarsi più o meno rapido di un adeguato circolo di compenso. Minore significato diagnostico rivestono l'esame doppler direzionale dei vasi sovra-aortici e l'EEG, in quanto anche se discretamente sensibili sono privi di specificità diagnostica. All'esame doppler va assegnato un ruolo prognostico in quanto capace di discriminare in questi pazienti, quei soggetti con una patologia dei grossi vasi arteriosi extracranici, meritevoli di approfondimento diagnostico angiografico per eventuale trattamento chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

1. Kistler J.P. et al: *Therapy of ischemic cerebral vascular disease due to atherothrombosis (first part.).* N. Engl. J. Med. 311-1-27/34 1984
2. Gautier J.C. et al.: *A clinical approach to cerebrovascular disease.* Neuroradiology 27. (6), 452-459, 1985
3. Boespflug O.J.M.: *Ultrasonography of supra-aortic trunks.* Neuroradiology 27 (6); 544-547, 1985
4. Skriver E.B. e Olsen T.S.: *Contrast enhancement of cerebral infarcts. Incidence and clinical value in different states of cerebral infarction.* Neuroradiology 23, 259-265, 1982
5. Hilton Jones D. et al.: *The causes of stroke in the young.* J. Neurol. 232, 137-143, 1985
6. Calandre L. et al.: *Clinical CT correlations in TIA, RIND and Strokes with Minimum Residuum.* Stroke 15, 4, 663-666, 1984
7. Buell U.: *Sensitivity of computed tomography and serial scintigraphy in cerebrovascular disease.* Radiology 131, 393-398, 1979
8. Perrone P. et al.: *CT evaluation in patients with transient ischemic attacks. Correlation between clinical and angiographic findigs.* Eur. Neurol. 18, 217-221, 1979
9. Kinkel W.R. et al.: *Computerized axial transverse tomography in cerebrovascular disease.* Neurology 26, 924-930, 1976.

M. PIZZUTI, G. SMALDORE*, G. LAUGELLO, E. MEROLLA
D. BILANCIA, A. CALABRESE*, R. CORDOVA*
T. IASILLI*, S. LIMONGELLI*, F. RICCIUTI
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo di Potenza
**Sezione di Ematologia, Dirigente* Dr. F. RICCIUTI
**Servizio di Patologia Clinica*, Primario Dr. R. LIMONGELLI

VALUTAZIONE DELLA FERRITINA SIERICA IN PAZIENTI AFFETTI DA EMOPATIE MALIGNE

Uno dei campi più interessanti in oncologia è la ricerca, nel sangue e negli altri liquidi biologici di sostanze capaci di svelare la presenza di una neoplasia prima che essa si sia manifestata clinicamente e che possa, in seguito, essere indice dell'andamento della malattia e della risposta alla terapia.

Sono stati proposti e sono attualmente utilizzati molti di questi marcatori tumorali, di tipo ed origine diversa (Tab. 1), derivanti sia dalla cellula neoplastica che dall'organismo ospite. Nessuno risponde però completamente ai requisiti fondamentali che una tale sostanza dovrebbe avere: specificità e sensibilità. È possibile infatti riscontrare la presenza di questi marcatori anche in malattie non neoplastiche, oppure la loro assenza in forme neoplastiche accertate. Il loro ruolo nella diagnosi precoce è quindi limitato mentre si sono dimostrati più utili nel monitoraggio dei pazienti che alla diagnosi ne avevano livelli alti.

TAB. 1 - - PRINCIPALI MARCATORI TUMORALI ATTUALMENTE UTILIZZATI

Antigeni tumore associati	ALFAFETOPROTEINA (AFP)
	ANTIGENE CARCINOEMBRIONALE (CEA)
	ANTIGENE POLIPEPTIDICO TISSUTALE (TPA)
Ormoni	PROLATTINA
	ACTH
	CALCITONINA
	GONADOTROPINA CORIONICA
Enzimi	FOSFATASI ACIDA
	FOSFATASI ALCALINA
	DEOSSIRIBONUCLEOTIDILTRANSFERASI (TDT)
Proteine	BETA-MICROGLOBULINA
	FERRITINA
Vari	IMMUNOGLOBULINE
	NUCLEOTIDI CICLICI
	POLIAMINE
	IDROSSIPROLINA

In attesa dell'individuazione del marcatore ottimale si continuano a studiare quelli attualmente a disposizione per affinarne l'uso e le possibilità.

La ferritina è uno dei marcatori oggi utilizzati. Essa è presente normalmente nel plasma ed è un buon indice dei depositi di ferro dell'organismo, per cui è da tempo considerata un parametro essenziale nella valutazione delle diverse anemie e degli stati di sovraccarico marziale. È stato però più volte segnalato un suo aumento in corso di diverse neoplasie: mammella, reni, vescica, polmone, apparato digerente, tumori della testa e del collo. In campo ematologico è spesso aumentata nei linfomi, nelle leucemie acute e nella leucemia mieloide cronica.

Non è chiara la ragione dell'aumento della ferritina in tali patologie, se per eccesso di produzione da parte delle stesse cellule neoplastiche o dismissione da parte di esse per lisi (eventualmente favorita dalla radio o chemio-terapia), oppure per aumento di produzione da parte dell'organismo ospite.

In diversi studi è stato suggerito un suo ruolo come indice prognostico e nel monitoraggio della terapia.

La ferritinemia può essere alterata anche in patologie non neoplastiche: infiammazioni, sovraccarico di ferro, epatopatie.

Per questo, e per le influenze che possono avere le trasfusioni, il suo uso come marcatore tumorale non è sempre agevole. Alcuni autori ne hanno addirittura messo in dubbio la reale utilità clinica.

Nei maggiori studi il dosaggio della ferritina è stato effettuato lontano dalla somministrazione di antiblastici perchè questi, tramite la

lisi cellulare, ne altererebbero i livelli plasmatici.

Nel nostro studio abbiamo valutato i livelli di ferritina sierica in pazienti affetti dalle principali emopatie maligne, verificando la correlazione tra questo parametro e la VES e, nelle leucemie croniche, tra esso ed il numero di leucociti circolanti.

In diversi pazienti sono stati effettuati più dosaggi per verificare l'influenza della chemioterapia a breve e medio termine.

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato 42 pazienti, di cui 12 affetti da Linfoma non Hodgkin (LNH), 6 da Linfoma di Hodgkin (LH), 11 da sindromi mieloproliferative tra cui 9 leucemie mieloidi croniche (LMC), 6 da Leucemia Linfatica Cronica (LLC), 3 da leucemia acuta (LA), 4 da Mieloma o altra gammapatia. La maggior parte dei pazienti era sottoposta a chemioterapia, 8 avevano interrotto il trattamento ed erano in fase di remissione clinica, 3 erano alla diagnosi. In sedici pazienti sono stati effettuati più dosaggi della ferritina, con controllo subito dopo il ciclo di terapia (10 casi) e/o prima della successiva somministrazione a distanza di 20-40 giorni (11 casi).

La ferritina è stata dosata con metodo immunoenzimatico Abbott, l'analisi statistica è stata effettuata valutando il t di Student ed il cooefficiente di correlazione.

RISULTATI

Nella figura 1 sono riportati i livelli di ferritina nei vari gruppi di pazienti, indicando il rapporto tra il valore riscontrato ed il limite massimo della norma (considerato in base allo stato menopausale ed al sesso). Complessivamente 21 pazienti avevano livelli di ferritina superiori ai limiti normali, nel LNH 6 su 12, nel LH 6 su 6, nelle SMP 5 su 11, nella LA 3 su 3, nelle Gammapatie 2 su 4. Nelle LLC tutti i pazienti avevano livelli di ferritina nei limiti della norma.

I 4 pazienti con LNH che avevano completato la terapia ed erano in fase di remissione clinica avevano livelli normali. I tre pazienti con LA (due linfatiche ed una mieloide) avevano livelli alti anche se due erano in fase di remissione.

In 21 pazienti è stata valutata la ferritina contemporaneamente alla VES. La VES è risultata alterata in 16 casi, la ferritina in 14, in 3

si ha VES alterata e ferritina normale, in uno si ha la situazione inversa. Considerando globalmente i 21 pazienti la correlazione tra i livelli di ferritina ed i valori della VES non è significativa. Essa diventa però significativa (P minore di 0,05) se si escludono i quattro pazienti che avevano ricevuto recenti trasfusioni. (Fig. 2a)

FIG. 1 - RAPPORTO TRA IL VALORE DI FERRITINA RISCONTRATO ED IL LIMITE MASSIMO NORMALE NELLE VARIE EMOPATIE MALIGNE

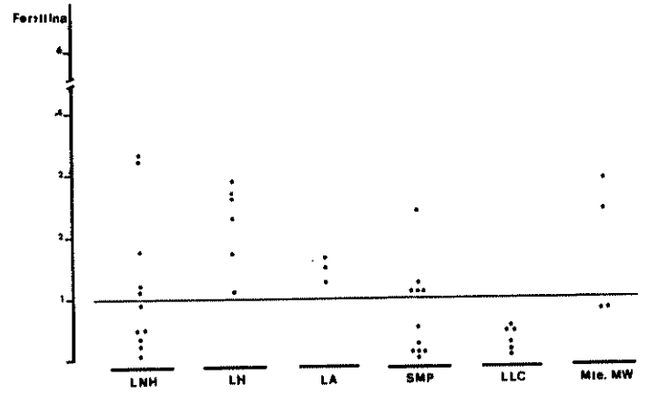
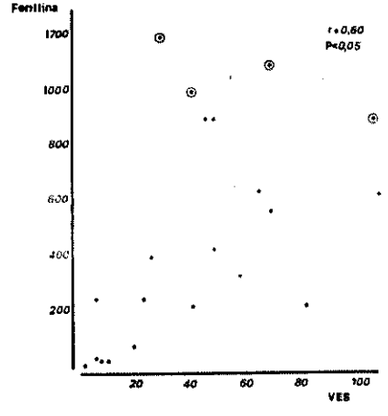
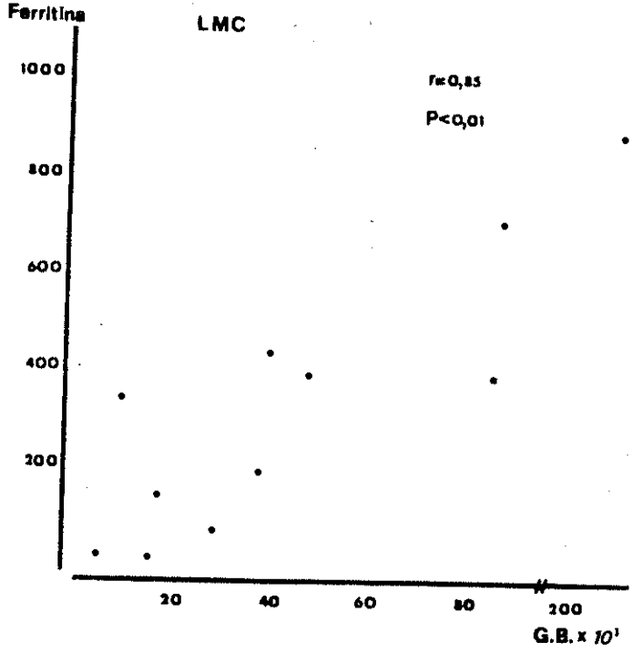


FIG. 2a - CORRELAZIONE TRA IL VALORE DI FERRITINA E LA VES



Nella LLC non si ha nessuna correlazione tra numero di linfociti e ferritina, mentre la correlazione è molto significativa (P minore di 0,01) con i leucociti nella LMC (fig. 2b)

FIG 2b - CORRELAZIONE TRA IL VALORE DI FERRITINA ED IL NUMERO DI LEUCOCITI CIRCOLANTI NELLA LMC.



Subito dopo la terapia si ha una diminuzione della ferritinemia in 6 pazienti ed un aumento in 4 (Fig. 3a); la media dei valori passa da 486 a 370 senza significatività statistica (Fig. 4a);

FIG. 3a - VARIAZIONI DEI LIVELLI DI FERRITINA DOPO LA TERAPIA A BREVE TERMINE NEI SINGOLI PAZIENTI

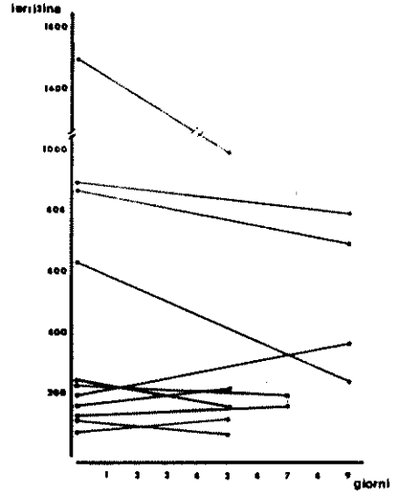


FIG. 3b - VARIAZIONI DEI LIVELLI DI FERRITINA DOPO LA TERAPIA A MEDIO TERMINE NEI SINGOLI PAZIENTI

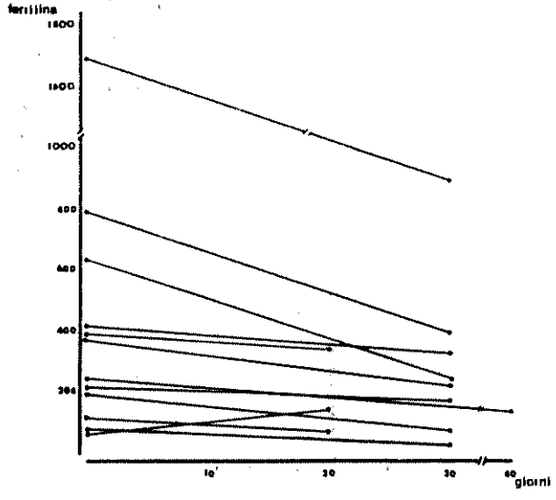


FIG. 4a - VARIAZIONI DELLA MEDIA DEI LIVELLI DI FERRITINA A BREVE TERMINE

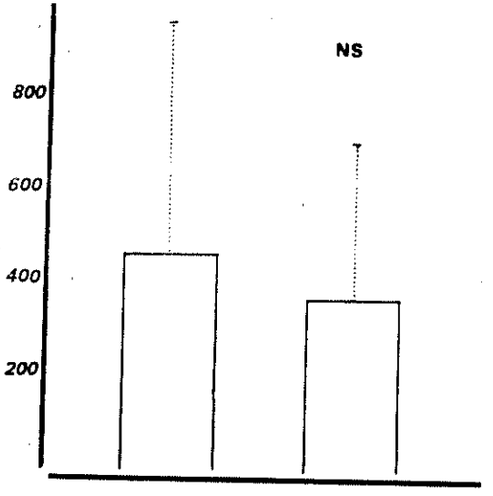
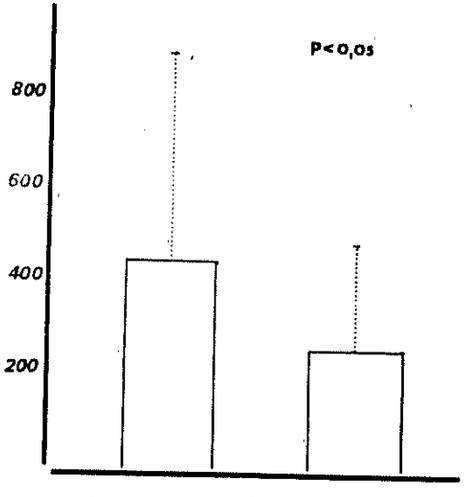


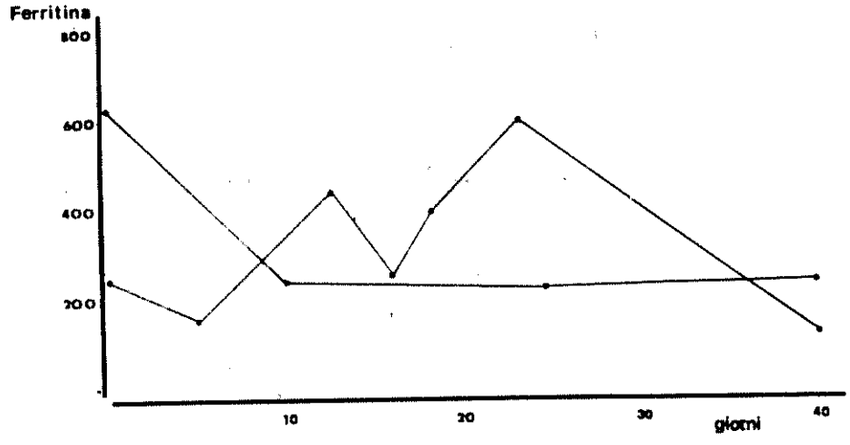
FIG. 4b - VARIAZIONI DELLA MEDIA DEI LIVELLI DI FERRITINA A MEDIO TERMINE



Nel controllo a maggior distanza la tendenza alla diminuzione è più netta (10 casi su 11), (Fig. 3b) con diminuzione della media da 447 a 262 e significatività statistica con P minore di 0,05 (Fig. 4b).

Per evitare l'influenza delle emotrasfusioni nei controlli dopo la terapia non sono stati considerati i pazienti che erano stati trasfusi nello stesso periodo in cui avevano ricevuto i farmaci.

FIG. 5 - VARIAZIONI DEI LIVELLI DI FERRITINA NEL TEMPO IN DUE PAZIENTI AFFETTI DA LNH TRATTATI CON Pro-MACE MOPP



Nella Fig. 5 è riportato il comportamento della ferritina, valutato più volte, in due pazienti affetti da LNH ad istologia aggressiva trattati con lo stesso schema terapeutico (Pro-MACE MOPP). In uno si ha tendenza irregolare all'aumento, dopo una iniziale riduzione, con successiva normalizzazione, nell'altro si ha una rapida riduzione con persistenza nella normalità dei successivi dosaggi.

DISCUSSIONE

L'uso della ferritina come marcatore tumorale è stato proposto ormai da diversi anni, ed ha indubbiamente molti aspetti interessanti

pur con le difficoltà provocate dalle influenze di fattori estranei alla neoplasia.

La molecola della ferritina è composta da 24 subunità, a seconda del prevalere di unità acide o basiche avremo ferritine con punto isoelettrico diverso. Le isoferritine acide sembrano essere più specificamente associate alle neoplasie, mentre quelle basiche sarebbero più influenzate dal metabolismo marziale. Allo stato attuale, mentre proseguono gli studi per affinare l'uso come marker delle isoferritine acide, i Kit commerciali disponibili, basati su anticorpi contro la ferritina epatica e splenica (basiche) mantengono la loro utilità clinica nel monitorare pazienti con diverse neoplasie nel distinguere gruppi di pazienti con prognosi diversa.

La ricerca sui rapporti tra ferritina e crescita neoplastica è resa ancora più attuale dalla scoperta della azione inibitoria di essa sul sistema immunitario e dalla identificazione come isoferritina acida della sostanza presente nel midollo dei portatori di Leucemia Linfatica Acuta, capace di inibire i precursori granulocitari normali (LIA).

Il nostro studio conferma che la Ferritina sierica è elevata in un'alta percentuale di emopatie maligne. Abbiamo riscontrato valori oltre i limiti normali nel 50% dei pazienti. È da considerare però che nella nostra casistica sono compresi anche pazienti in fase di remissione clinica e pazienti affetti da LLC. Per quest'ultima malattia le segnalazioni in letteratura sono scarse e comunque, data la stretta affinità biologica con il linfoma linfocitico ben differenziato per il quale si riportano in genere valori normali di ferritina, si può prevedere un non interessamento della ferritina stessa. Questo dato è confermato dai nostri riscontri e dalla mancanza di correlazione tra la ferritina sierica e numero dei linfociti circolanti nei pazienti affetti da LLC.

Per quanto riguarda i linfomi la nostra casistica è troppo limitata per tentare delle correlazioni precise tra istologia e/o stadio della malattia e livelli di ferritina, come è stato fatto in altri studi; è indicativo però che i quattro casi in remissione clinica hanno tutti livelli di ferritina normali.

È da segnalare ancora come nei nostri casi di LA ci siano livelli di ferritina alti anche in fase di remissione e che valori patologici siano stati riscontrati anche in due casi di gammapatia.

La correlazione significativa tra il numero di leucociti ed il livello di ferritina nella LMC è un'ulteriore dimostrazione della associazione di questo marker con stati avanzati della malattia.

La mancanza di significatività nella correlazione tra ferritina e VES che si ha quando si considerano anche i casi che hanno ricevuto

recenti trasfusioni è un altro indice della influenza che possono avere su questo marker fattori estranei alla neoplasia. È da sottolineare comunque il caso di LH in fase avanzata con VES normale e ferritina elevata, a dimostrazione che quest'ultima può fornire indicazioni aggiuntive rispetto al primo parametro.

La seconda parte del nostro studio ha riguardato le modificazioni della ferritina provocate dalla terapia. Abbiamo voluto verificare due aspetti: cambiamenti immediati, subito dopo la somministrazione dei farmaci e quelli a distanza di 20-40 giorni in pazienti che non ricevessero contemporaneamente emotrasfusioni.

In letteratura si trovano riferimenti ad un aumento dei livelli di ferritina provocato dalla terapia per lisi delle cellule neoplastiche. Noi abbiamo riscontrato un comportamento diverso da paziente a paziente, nel controllo a breve termine. In sei casi si ha diminuzione (a volte netta), in quattro aumento (netto solo in un caso, lieve negli altri). Nel controllo a distanza il comportamento è più omogeneo, con diminuzione più o meno netta in 10 su 11 e significatività statistica.

Il possibile diverso comportamento dei vari pazienti è dimostrato anche dai due casi di LNH ad alto grado di malignità trattati con la stessa terapia. Ambedue hanno una normalizzazione dei livelli di ferritina a 30-40 giorni, ma uno raggiunge valori normali già subito dopo la terapia, l'altro, che parte da livelli meno elevati, ha un andamento irregolare e solo dopo il ventesimo giorno si ha una diminuzione stabile.

Questi dati sul diverso comportamento nella risposta alla terapia meritano, secondo noi, un approfondimento accurato. La Ferritina ha un'emivita media di circa trenta ore, per cui i livelli plasmatici possono cambiare nello spazio di pochi giorni. La variabilità dei singoli pazienti, verificata con dosaggi ancora più ravvicinati dei nostri, potrebbe essere legata, oltre che alla presenza di ferritine diverse, a precise caratteristiche della malattia o a diversa sensibilità alla terapia stessa. Se questa ipotesi è confermata, lo studio delle variazioni dei livelli di ferritina provocate dalla terapia potrebbe fornire utili e precoci indicazioni sulla risposta terapeutica.

CONCLUSIONI

Il dosaggio della ferritina si conferma un utile ausilio nello studio delle emopatie neoplastiche. Sembra emergere la possibilità che controlli ravvicinati possano fornire indicazioni precoci sulla risposta alla terapia, almeno nelle forme altamente chemiosensibili. È da sottolineare ancora una volta però la possibilità che il dosaggio venga alterato da fattori non legati alla neoplasia come le infezioni e le trasfusioni frequenti nei pazienti affetti da linfomi ed ancora di più in quelli affetti da leucemie acute. Naturalmente una migliore conoscenza ed utilizzazione delle isoferritine più specifiche per le neoplasie potrebbe risolvere almeno in parte questo problema.

BIBLIOGRAFIA

1. «*Isoferritine sieriche in condizioni normali e patologiche*» M. Cazzola et al. In «*Atti del I° convegno nazionale sulla ferritina*» 1982.
2. «*La ferritina nella diagnostica e nella terapia*» C. Finelli et. al. In «*Atti del I° convegno nazionale sulla ferritina*» 1982.
3. «*Significato clinico della ferritinemia nei linfomi Hodgkin e non Hodgkin*» G.L. Scapoli et. al. In «*Atti del I° convegno sulla ferritina*» 1982.
4. «*Utilità clinica dei metodi radioimmunologici per il dosaggio dei markers tumorali*» E. Bombardieri. In «*Progressi diagnostici in oncologia*» 1980.
5. «*Serum ferritin as a Tumor Marker in Patients with squamous cell Carcinoma of the Head and Neck*» P.E. Maxim et al. Cancer 57, 305-311, 1986.
6. «*Immunological reactivity of serum ferritin in patients with malignancy*». M. Cazzola et al. Tumori 71, 547-554, 31-6-85.
7. «*Studio della ferritina in pazienti neoplastici e sua possibile utilizzazione come indice prognostico sfavorevole*» F. Bonanni et al. Minerva Medica 75, 401-403, 1984.
8. «*The use of serum ferritin to identify good and bad prognosis groups in acute myeloid leukemia*». Haematologica 69, 111-112, 1984.

G.B. D'ANDREA, V. MOLINARI, A. SCAVONE
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Divisione di Neonatologia

LE MALATTIE ALLERGICHE IN ETÀ PEDIATRICA: NOSTRI CRITERI DI PREVENZIONE E NOSTRI RISCONTRI.

Summary: In this paper the authors value the disease with immune-allergic pathogenesis in pediatric age underlining the prevention and special reference to some clinic symptoms as the geographyc map tongue the nocturnal enuresis and headache.

Parole chiave: allergia, atopia, IgE, lingua a carta geografica, cefalea, enuresi notturna.

* * * *

Le malattie allergiche sono in netto aumento, i dati statistici della letteratura sono senz'altro per difetto.

Molte «sindromi» riscontrate nell'adulto (diagnosticate come coliti aspecifiche, colon irritabile, sindromi asmatiformi, eczemi vari, dispepsie) sono nella maggior parte dei casi riconducibili a manifestazioni di natura immuno-allergica esordite nei primi anni di vita.

Noi riteniamo che molte di queste manifestazioni morbose possano essere prevenute fin dall'epoca neonatale.

Non vi sono dubbi che aria, acqua e cibo siano sempre più inquinati. Nell'organismo umano oggi entrano insetticidi, antibiotici, coloranti,

conservanti, additivi, ormoni e tutta un'altra serie di sostanze chimiche tossiche. Il pediatra, quindi, deve essere consapevole della possibilità che il microcosmo che circonda il bambino possa essere fonte di malattie e deve cercare, nei limiti del possibile, di individuare le cause e, se possibile, evitarle. Ciò che noi abbiamo cercato di fare da un punto di vista preventivo, agendo sui neonati che quotidianamente arrivano alla nostra osservazione, si riassume nei seguenti interventi:

A) Individuazione dei soggetti a rischio con la formulazione di un questionario che viene distribuito alle gestanti con la collaborazione dei colleghi della Ostetricia. Le domande vengono poste nella maniera più semplice possibile e sono le seguenti:
   1) Allergie personali specie durante la gestazione;
   2) Dermatosi o malattie della pelle su base allergica (crosta lattea) anche nei familiari del marito;
   3) Malattie respiratorie su base allergica (riniti primaverili, asma allergico ecc...) anche nel coniuge;
   4) Allergie alimentari (anche nei figli precedenti);
   5) Allergie da contatto (lana, indumenti ecc...);
   6) Soggetti che praticano vaccino-terapia;
   7) Quant'altro si ritiene utile a evidenziare una familiarità allergica.
B) Dosaggio IgE sul funicolo;
C) Promozione allattamento al seno;
D) Alimentazione ipoallergica nei neonati a rischio.

Recenti ricerche sul sangue del funicolo ombelicale hanno stabilito che neonati con livelli di IgE superiori alla norma hanno probabilità sette volte maggiore di sviluppare allergie rispetto a neonati con livelli di IgE normali e, se in aggiunta a ciò, vi è anamnesi positiva, il rischio di sviluppare allergia nei primi cinque anni di vita sale allo 80%. Le malattie allergiche sono spesso sottodiagnosticate perchè vengono sottovalutati alcuni sintomi che sono, secondo noi, riconducibili a manifestazioni immuno-allergiche.

Riferiamo qui di seguito tre esempi occorsi nella nostra pratica pediatrica.

Abbiamo esaminato 20 bambini di età compresa fra otto mesi e nove anni nei quali il 50% presentava anamnesi familiare positiva per fatti immuno-allergici, il 60% IgE totali aumentate rispetto all'età e il 60% con malattie immuno-allergiche in atto, il 100% presentava «lingua a carta geografica». Quanti colleghi hanno riscontrato nella loro pratica quotidiana soggetti con la cosiddetta lingua macchiata a carta geografica e hanno trattato il sintomo con antimicotici, polivitaminici, fermenti lattici ecc..., noi invece abbiamo iniziato un trattamento topico con sodio-cromoglicato mezz'ora prima dei pasti per tre settimane. Al controllo la manifestazione era scomparsa nel 100% dei casi e interrompevano la terapia nel 50% dei soggetti. Al controllo dopo quattro settimane, nel 50% che aveva continuato il trattamento persisteva la scomparsa della manifestazione, nell'altro 50% c'era la ricomparsa del sintomo «lingua a carta geografica» in 9 casi su dieci. È verosimile che la manifestazione «lingua a carta geografica» possa essere espressione di atopia e che il trattamento topico con sodio-cromoglicato, facilitando la riepitelizzazione della lingua possa confermare questa ipotesi.

Riferiamo altresì di due bambini allattati al seno affetti da eczema atopico, le cui nutrici soffrivano di cefalea criptogenetica ricorrente (una delle due è stata ricoverata a Firenze nel Centro per le cefalee), con la dieta di eliminazione più il sodio-cromoglicato somministrato alle nutrici a dosi opportune abbiamo ottenuto la regressione della sintomatologia nei due lattanti e, fatto più suggestivo, la scomparsa della cefalea nelle nutrici. L'emicrania, quindi, è una allergia alimentare?

Naturalmente la casistica è troppo esigua per azzardare ipotesi definitive. Allo stato stiamo studiando una popolazione di 19 soggetti di età compresa fra 4 e 12 anni affetti da enuresi notturna e anamnesticamente abbiamo riscontrato nell'85% una patologia riferibile a fatti immuno allergici. In tutti questi bambini, dopo aver escluso una patologia organica e funzionale, abbiamo intrapreso dieta di eliminazione e terapia antiallergica. I risultati dello studio costituiranno oggetto di prossime comunicazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. John W. Yunginger e G.J. Gleich. *L'importanza della scoperta delle IgE nella pratica allergologica.* Clinica Pediatrica del Nord America, Vol. 7 n. 3 513-27.
2. D.G. Wraith, *Trattamento delle allergie più comuni.* The Pratitioner 219, 243.
3. G. Cavagni: *Il bambino e la sua allergia,* 1985, 32-47.

G. ROMANO
Ospedale Maggiore «C.A. Pizzardi» di Bologna.
Divisione di Otorinolaringologia: Prof. D. CANCIULLO.

NEUROFIBROMA PLESSIFORME DEL COLLO IN PAZIENTE SENZA NEUROFIBROMATOSI. CASO CLINICO.

RIASSUNTO

Si descrive un caso clinico di neurofibroma *solitario* plessiforme del collo allo scopo di dare un modesto contributo alla letteratura sui tumori nervosi cervicali in quanto non ci risulta che siano stati descritti casi di neurofibromi plessiformi del collo solitario, in assenza cioè di malattia di Recklinghausen.

Si sottolinea l'importanza della *cervicotomia esplorativa*, e relativo esame anatomo-patologico, per porre una diagnosi esatta.

Il problema della opportunità del trattamento chirurgico non è sempre di facile risoluzione. Vanno considerati da una parte i deficit neurologici post-operatori più o meno importanti a seconda delle strutture nervose interessate e dall'altro il rischio di danno da compressione del tumore in relazione alle strutture viciniori. Inoltre va considerata la possibilità che si tratti di un cosiddetto «tumeur royale», cioè di un neurofibroma a sede cervicale o mediastinica profonda, associato talvolta ad una neurofibromatosi plessiforme periferica, che se asportato potrebbe dar luogo ad una recidiva locale maligna oppure all'evoluzione rapida di un altro tumore fino ad allora latente.

Nel nostro caso si è asportata la neoformazione per i suoi stretti e pericolosi rapporti con il fascio vascolo-nervoso del collo.

Da ultimo, è importante il follow-up a lungo termine per la possibile comparsa di recidive e per l'eventualità di una malattia di Recklinghausen ad insorgenza tardiva.

Parole chiave: Neurofibroma solitario plessiforme del collo, cervicotomia esplorativa, «tumeur royale», follow-up.

INTRODUZIONE

Si descrive un caso clinico di neurofibroma solitario plessiforme del collo. Per neurofibroma solitario si intende la presenza di un neurofibroma senza malattia di Recklinghausen (1; 2).

Con l'aggettivo plessiforme si definisce l'aspetto macroscopico che deriva al tumore dall'intrecciarsi delle fibre nervose e dei fasci collageni derivati dalla schwannoglia (2). Verocay nel 1920 (3) fu il primo a dare il nome di neurofibroma ad una particolare varietà di tumore solitario benigno capsulato ad origine dalla guaina di un nervo periferico e costituito da una grande quantità di fibre connettive frammiste a fibre nervose.

Nel 1927 Penfield (4) affermò che i tumori benigni del sistema nervoso hanno origine in generale dallo speciale rivestimento che isola e separa il tessuto nervoso, cioè dalla guaina nervosa ectodermica di Schwann da cui il nome di schwannoma.

Successivamente Ewing nel 1933 (5) e Stout nel 1935 (6) diedero il nome di neurofibroma a tale tumore.

Anche per Pietrantoni e Leonardelli (2) si tratterebbe di tumori specifici dei tronchi nervosi derivanti dagli elementi della guaina di Schwann.

Quindi tali tumori, nel corso del tempo, sono stati descritti con i più svariati nomi: neurofibromi, schwannomi, neurinomi, schwannogliomi, lemmoni, neurilemmoni (2).

GENERALITÀ

Oggi per neurofibroma si intende una neoplasia benigna a lento accrescimento, relativamente circoscritta, capsulata o non capsulata (in relazione alla sede) che prende origine dalla guaina di un nervo ed è costituito principalmente da fibroblasti e da cellule di Schwann (1;2;7;8).

Il più delle volte esso è multiplo; si parla in tal caso di neurofibroma diffuso (2) e caratterizza in genere il decorso della neurofibromatosi di Recklinghausen. Tale affezione, molto più frequente nelle forme abortive che non in forma completa, presenta una serie di manifestazioni (2; 7; 8; 9) caratteristiche che sono riassunte nella tabella n. 1. Nella malattia di Recklinghausen inoltre, possono essere presenti anche schwannomi o neurinomi e, sebbene alcuni Autori abbiano più o meno confuso neurinomi e neurofibromi, si tratta indiscutibilmente di due tipi di neoplasia differenti.

TAB. 1 - MANIFESTAZIONI CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA DI RECKLINGHAUSEN.

a.	Neurofibromi cutanei e sottocutanei multipli e neurofibromi plessiformi situati in vicinanza delle ghiandole sudoripare e delle terminazioni nervose.
b.	Tumori multipli a carico dei nervi e anche del sistema nervoso centrale.
c.	Macchie color caffè-latte e nevi pigmentati negli organi di origine ectodermica.
d.	Compromissione più o meno pronunciata del mesoderma.

Le caratteristiche differenziali più importanti tra i due tipi di tumore (1; 2), sono riportate nella tabella n. 2. Ricordiamo però che vi sono dei quadri istologici intermedi che talvolta non consentono una diagnosi esatta.

TAB. 2 - CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI

	Neurofibroma	Neurinoma
M. di Recklinghausen	Quasi sempre presente	In genere assente
Clinica	Più spesso multiplo	Più spesso solitario
Origine	Elementi di sostegno del nervo, soprattutto fibroblasti.	Unicamente dalla cellula di Schwann.
Aspetto microscopico	Iperplasia degli elementi di sostegno con dissociazione delle fibre nervose e abbondante matrice Mixomatosa.	Disposizione compatta delle cellule di Schwann.
Varietà istologica	—	Distinzione in tipo A e tipo B, secondo Antoni, in base alla presenza o meno dei noduli di Verocay.
Colorazioni per i mucopolisaccaridi.	Sempre positive	Quasi mai positive.

Esiste dunque un neurofibroma che, soprattutto se plessiforme e diffuso, si inserisce nel quadro più complesso della neurofibromatosi di Recklinghausen (10) ed un neurofibroma che può costituire una manifestazione unica.

Frequenti sono infatti i neurofibromi solitari delle cute (1; 11) e, anche se molto vari, esistono neurofibromi solitari della regione timpanogiulare (12), neurofibromi intraossei della mandibola (13; 14; 15; 16) della regione parotidea (17), della lingua (18), del nervo linguale (19) e della regione facciale (20).

ANATOMIA MACROSCOPICA

Il neurofibroma solitario della pelle si presenta come una neoformazione ben circoscritta ma non capsulata. Il nervo d'origine non è quasi mai visibile; il tumore è solido, resistente ed elastico; la superficie di taglio appare grigio pallida e traslucida.

Al contrario il neurofibroma situato in sede diversa dalla cute e dal sottocutaneo è sempre ben delimitato ed appare essere completamente circondato da una capsula. Il nervo sede di neurofibroma non viene stirato verso la superficie della massa tumorale ma, al contrario, le sue fibre vengono disgiunte in modo tale che il nervo sembra essere scomparso nella tumefazione.

ANATOMIA MICROSCOPICA

Il tumore si presenta come una sorta di iperplasia degli elementi di sostegno del nervo, soprattutto fibroblasti, le cui fibre appaiono come dissociate da questa proliferazione benigna; inoltre le cellule di Schwann e i fibroblasti appaiono immersi in abbondante componente intracellulare composta da numerose fibre collegate e da una matrice anarchica mixomatosa.

Inoltre le colorazioni per i mucopolisaccaridi, come l'alcian blu, sono sempre positive.

CLINICA

Il neurofibroma si presenta come una massa relativamente solida, ma compressibile. Quando interessa la pelle non si associa ad alterazioni della pigmentazione, se non rare volte.

Può interessare il nervo periferico con sintomatologia caratterizzata da parestesie tronculari; le radici spinali con conseguente compressione radicolare; infine i nervi cranici, più spesso VIII°, X° e V°. In genere comunque il neurofibroma solitario non dà alcuna sintomatologia perchè può originare da piccole terminazioni nervose che hanno scarsa importanza funzionale, oppure si manifesta con sintomi legati alla compressione che esso esercita sulle strutture vicine.

PROGNOSI

Dopo l'escissione chirurgica di un tipico neurofibroma solitario, la prognosi è eccellente. La recidiva è rara anche se l'exeresi non è completa.

Quando esso si manifesta in età infantile, in forma isolata o anche con poche neoformazioni, bisogna usare molta prudenza nell'interpretare le formazioni tumorali come espressioni di semplici lesioni sporadiche solitarie. Infatti non solo nei bambini ma anche nei pazienti di qualsiasi età, deve essere sempre fatto un accurato esame che permette di evidenziare una eventuale neurofibromatosi di Recklinghausen, ricordando che la diagnosi di tale facomatosi non necessariamente comporta una prognosi disastrosa.

CASO CLINICO

La signora Albertina M. di anni 37 entrava nel reparto di chirurgia generale dell'Ospedale Maggiore «C.A. Pizzardi» di Bologna il 19 maggio 1982 in quanto affetta da struma tiroideo polinodulare ptosico subtotalmente inibito da due noduli solidi e iodocaptanti, di cui uno autonomo. Durante la degenza veniva rivelata una neoformazione latero-cervicale e paraesofagea sinistra per cui, dopo opportuno consulto, veniva deciso il trasferimento della paziente nella nostra divisione.

Nell'anamnesi vi è un dato importante da rilevare. A 13 anni fu sottoposta ad intervento chirurgico per asportazione di una neoformazione latero-cervicale sinistra insorta 4 anni prima con decorso asintomatico. Il referto istologico permise di fare diagnosi di neurofibroma, la cui origine però non fu stabilita.

Da notare che l'esame obiettivo generale della paziente non evidenziò alcun elemento degno di nota e, in particolare, non furono presenti segni di malattia di Recklinghausen.

A distanza di circa 24 anni la signora si presentava alla nostra osservazione con una neoformazione comparsa 17 anni prima che si era accresciuta in modo impercettibile e non aveva mai preoccupato la paziente perchè assolutamente asintomatica.

Tale neoformazione all'esame obiettivo presentava caratteristiche e sede del tutto simili a quelle della tumefazione per cui era stata operata all'età di 13 anni. All'esame del collo si apprezzava una tumefazione sotto-angolo mandibolare sinistra di forma ovoidale, delle dimensioni di un uovo di gallina, mobile con la deglutizione, di consistenza teso-elastica, non dolente, non riducibile, non fluttuante; ben spostabile sui piani superficiali, meno su quelli profondi: cute sovrastante di aspetto normale. All'esame della faringe e della laringe si rilevava la presenza di una convessità ricoperta da mucosa di aspetto regolare che si estendeva dalla metà sinistra del mesofaringe fino a tutto l'ipofaringe omolaterale, ostruendo parzialmente la visione della laringe. La corde vocali erano di aspetto normale anche se asimmetriche e si muovevano regolarmente; l'epiglottide appariva notevolmente ruotata sull'asse cranio-caudale da sinistra verso destra. Assolutamente normale l'esame obiettivo generale. Si pensava perciò ad una neoformazione benigna e l'idea che si trattasse proprio di un neurofibroma era suggestiva e legittima, dato il precedente anamnestico; la storia clinica infatti e l'esame obiettivo ne giustificavano il sospetto diagnostico. Si eseguiva inoltre una stratigrafia faringo-laringea che evidenziava nella metà sinistra dell'area sovra-laringea una zona di ipodiafania a convessità mediale separata dalla plica ari-epiglottica. Tale indagine non vanificava i nostri orientamenti diagnostici ma non serviva neanche a chiarirli.

Per giungere ad una diagnosi certa si eseguiva una cervicotomia esplorativa che consentì la diagnosi macroscopica di neurofibroma; nella stessa seduta chirurgica si operava anche l'exeresi della neoformazione.

L'esame anatomo-patologico del reperto operatorio confermava trattarsi di due neurofibromi contigui e, più precisamente di due neurofibromi plessiformi. Sapendo dunque che il neurofibroma di tipo plessiforme si trova quasi sempre associato a una neurofibromatosi di Recklinghausen (8; 1; 2), pur essendo tale eventualità molto lontana dal nostro caso di decideva ugualmente di approfondire le indagini diagnostiche in tal senso. Si eseguiva un esame neurologico accuratissimo; un esame audiometrico e cocleo-vestibolare per escludere un iniziale interessamento dell'VIII° n.c.; un esame radiologico della colonna vertebrale «in toto» per escludere eventuali neurofibromi dei nervi

spinali che potevano non essere visibili al solo esame obiettivo. Essendo risultati tali esami perfettamente normali, potevamo escludere una malattia di Recklinghausen, anche in forma minima.

Si trattava perciò di una paziente con due neurofibromi plessiformi, al momento, senza neurofibromatosi.

Il decorso post-operatorio era normale e, in particolare, non sono residuate lesioni nervose post-intervento; in ottava giornata si procedeva alla rimozione dei punti di sutura e il giorno dopo si dimetteva la paziente.

COMMENTO

La descrizione di tale caso clinico si propone di dare un contributo per ciò che riguarda i tumori nervosi cervicali in quanto non ci risulta che siano stati descritti casi di neurofibromi plessiformi solitari del collo, in assenza cioè di malattia di Recklinghausen.

Come riportato nell'introduzione sono descritti casi di neurofibromi solitari non plessiformi; anche casi di neurofibromi plessiformi del faringe (9), del collo e della testa (19) associati però alla malattia di Reckinghausen. Al contrario, sebbene vari, sono più frequenti, gli schwannomi cervicali (21) che sono in genere localizzati negli spazi perifaringei ed essenzialmente nello spazio retrostiliano (2; 28).

Ancora si vuole sottolineare e confermare la difficoltà che si incontra nel fare una diagnosi esatta prima della cervicotomia esplorativa (2; 21). Tali tumori sono abitualmente ad evoluzione molto lenta, sono asintomatici come nel nostro caso, o paucisintomatici e il più delle volte mancano segni neurologici specifici perchè essi originano spesso da terminazioni nervose piccole e senza una notevole importanza funzionale.

Quando la diagnosi di neurofibroma è certa, possono sorgere problemi per quanto riguarda l'opportunità del trattamento chirurgico. Infatti è frequente che l'asportazione di tali neoformazioni nervose si accompagni ad un deficit post-operatorio legato ovviamente alle funzioni del nervo interessato (21; 2); per ciò alcuni autori sono prudenti nel consigliarla in ragione della abituale benignità di questi tumori e della lenta evoluzione.

D'altro canto è preferibile eseguire l'exeresi quando la neoplasia, per la sede che occupa, può compromettere, per compressione, la funzionalità di organi e strutture viciniori di vitale importanza. Noi abbiamo preferito asportare le neoformazioni data la sede latero-

cervicale alta e parafaringea e i conseguenti rapporti con il fascio vascolo-nervoso.

Altro problema che si pone al chirurgo di fronte ad un neurofibroma a sede cervicale o mediastinica è quello del cosiddetto «tumeur royale» (2). Il «tumeur royale» è un neurofibroma a sede profonda situato appunto in regione cervicale o mediastinica che, talvota, è associato ad una neurofibromatosi plessiforme periferica. Questo tumore potrebbe richiamare da solo l'attenzione del medico, per cui di fronte ad ogni tumore di tali regioni, bisogna fare un attento esame clinico dei tegumenti per ricercare altri tumori sottocutanei prima di intervenire eventualmente sul tumore primitivo. Infatti l'asportazione di un «tumeur royale» può dar luogo ad una recidiva locale maligna oppure all'evoluzione rapida di un altro tumore fino ad allora latente, con un più difficile controllo chirurgico e con conseguenze funzionali anche gravi. Tale problema comunque non coinvolge il nostro caso, perchè la paziente non presentava, all'esame obiettivo generale pre-operatorio, alcun segno di neurofibromatosi plessiforme diffusa.

Va sottolineata, infine, l'importanza di seguire la paziente nel tempo, sia per controllare l'eventuale comparsa di recidive o di altre neoformazioni neurofibromatose sia per controllare una malattia di Recklinghausen ad insorgenza tardiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Harkin J.C. Reed R.J., *Tumors of the periferal nervous system.* Second series, fascicle 3. Washington DC, armed forces Institute of Pathology, 1968.
2. Guerrier Y. et Coll., *Les tumeurs nerveuses en O.R.L. tome* 2. Montpellier, monographie chauvin-blanche, pp. 41-46, 48-51, 61-62; 1970.
3. Verocay J., Breitr. Path. Anat., 48, 1, 1910.
4. Penfield W., *Surg. Gynec. Obstet.*, 45, 178, 1927.
5. Ewing J., *Lectures of tumour pathology,* 2 nd Ed., 11, New York, 1933.
6. Stout A.P., *Amer. J. Cancer,* 24, 751, 1935.
7. Cambier J., Masson M., Dehen H., *Neurologia.* 3ª Edizione Italiana, Milano, Masson Italia Editori, pp. 361-362, 1979.
8. Encyclopedie Medico-Chirurgicale, Editions Techniques Paris (6) 875, C-10 2 f; (4) 524 A-10 4 d.
9. Ferreri G., *Neuro-Fibroma Faringeo in morbo di Recklinghausen.* Riv. Oto-Neuro-Oftamal. Bd. 3, H. 1, S 52-58, 1926.

10. Krweger W., Weisberger E., Ballantyne A.J., Goepfert H., *Plexiform neurofibroma of the head and neck.* The Amer. J. of Surg., 138: 517-520, 1979.
11. Fairmann HD., *Tumours of the middle ear cleft and temporal bone, in scott brown's Diseases of the ear, nose and throat,* 3 rd Edition, 2: 344, 1971. Edited by Ballantyne and Groves, Butterworth, London.
12. Mishra S.C., Chhabra D.K., Agarwal P.K., *Tympanojuglar Neurofibroma.* J. Laring, 89, 963-967, 1975.
13. Cundy R.L., Matukas V.J., *Salitary Intraosseous Neurofibroma of the mandible.* Arch. Otolaring, 96, 81-83, 1972.
14. Gutman D., Griffel G., Munk J., et Al., *Solitary neurofibroma of the mandible.* J. Oral Surg., 17, 1-9, 1964.
15. Cornell C.F., Vargas H.A., *Intraosseous Neurofibroma of the mandible.* J. Oral Surg., 8, 34-39, 1955.
16. Prescott G., White R.. *Solitary central Neurofibroma of the mandible.* J. Oral Surg., 28, 305-309, 1970.
17. Martin Ch., Koheler R., Laydevant J.P., Martin H., *Un nouveau cas de neurofibrome parotidien.* J.F. O.R.L., 30. 41-45, 1981.
18. Grey P., Kapadie R., *Neurofibrome of Tongue Case Report J. Laryng.*, 86, 275 bis-279, 1972.
19. Asherson N., *Tumours of the peripheral nerves of the neck (Neurofibroma).* J. Laryng. End Otol., 70, 125-135, 1956.
20. Smith R.F., Toomey J.M., Snyder G.G., *Facial Plexiform Neurofibroma.* Laryngoscope, 87, 2101-2106, 1977.
21. Martin Ch., Gadot P., Laydevant J.P., Martin H., *A Propos de deux localisations cervicales de Schwannomes.* J.F. O.R.L., 30, 37-40, 1981.
22. J. Leroux-Robert. *Tumeurs nerveuses. O.R.L.* et cervicofaciales. Actualitè de carcinologie cervico-faciale. Masson, 1977.

L. TORCIANO, P. LASCARO, R. CURTO, C. PALMA, A. RESTINI
Unità Sanitaria Locale n. 1 - Presidio Ospedaliero di Venosa
Divisione di Ostetricia e Ginecologia - Primario Dr. A. RESTINI

GRAVIDANZA GEMELLARE CON FETO PAPIRACEO

Caso clinico: c.c. 3856/85
S.M. di anni 22, para 0/0/1/0, ricoverata nella Divisione Ostetrico-Ginecologica di Venosa il 29.8.1985.

Nulla a carico dell'anamnesi personale e familiare, non eredità gemellare; menarca a 12 anni con cicli successivi normali per ritmo, quantità e durata.

Anam. Pat. Rem.: Nega ogni malattia degna di nota ad eccezione dell'intervento di appendicectomia a cui fu sottoposta all'età di 15 anni.

Anam. Ost. Rem.: Nell'ottobre 1983 I.V.G. alla 9ª settimana.

Anam. Ost. Pres.: U.M. 2.12.1984 con gravidanza decorsa normalmente. A suo dire un esame ecografico praticato in altra sede alla 12ª settimana aveva evidenziato una gravidanza gemellare, ma successivi controlli ecografici, sempre altrove, avevano concluso per la presenza di un feto unico.

Es. Obiett. Gen.: Condizioni generali buone, con apparati, organi e sistemi clinicamente sani.

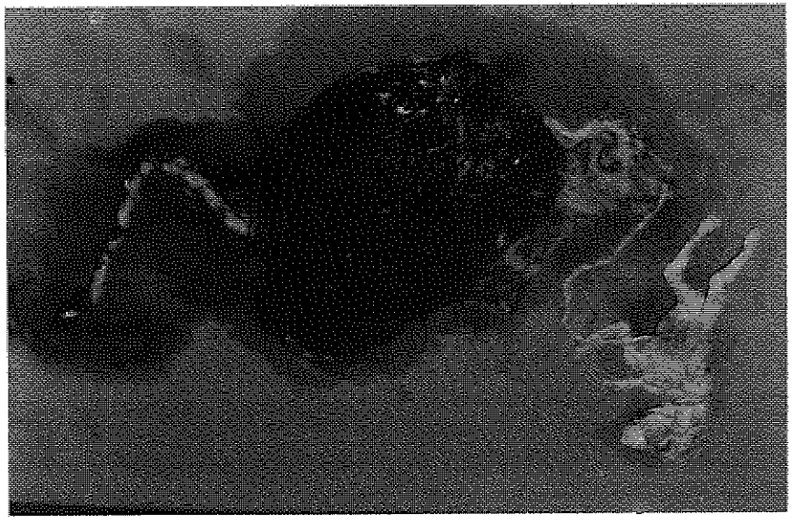
Es. Obiett. Ost.: Utero sviluppato in senso longitudinale come alla 38ª settimana di gestazione. Presenti valide contrazioni; dorso fetale a sinistra, piccole parti a destra, b.c.f. percepito con 140 polsi al minuto primo.

Vulva e vagina di nullipara; collo uterino appianato, dilatazione della bocca uterina di cm. 4, sacco amniotico integro, presentazione di vertice, posizione O.I.S.A. con testa adattata.

Dopo due ore di travaglio la paziente, previa episiotomia, partorisce spontaneamente feto vivo e vitale di sesso M. del peso di gr. 2.750. Secondamento fisiologico 5 minuti primi dopo.

La placenta esplorata mostra essere formata da due emiplacente con presenza di un secondo sacco amniotico ancora integro, contenente scarsissima quantità di liquido amniotico nel cui interno è presente un secondo fetolino anch'esso di sesso M., di aspetto papiraceo, lungo cm. 10 e del peso di gr. 40.

FIG. 1



Trattasi pertanto di una gravidanza monocoriale biamniotica con morte di uno dei due feti intorno alla 14ª settimana.

Per spiegarci una simile evenienza bisogna rifarsi alla anatomia della placenta nella gravidanza gemellare: in caso di gemelli bicoriali il circolo fetale è del tutto separato mentre nel caso di gravidanza gemellare monocoriale è presente la cosiddetta «terza circolazione», presenza cioè di anastomosi vascolari interplacentari che formano la circolazione intermedia fra le due circolazioni fetali.

Tali anastomosi assicurano un sistema di andata e ritorno fra le due emiplacente sicchè, equivalendosi i flussi, si ha una equivalenza tra lo sviluppo dei due feti che avranno quasi lo stesso peso così come equivalente sarà la quantità del liquido amniotico dei due sacchi.

Talvolta l'equilibrio si altera e si instaura un fenomeno di concorrenza ed attraverso il terzo circolo una «sindrome da fuga» con la presenza del fenomeno da trasfusione talchè uno dei due gemelli è talmente iponutrito da andare incontro all'arresto dello sviluppo, alla morte ed alla mummificazione. Si parla di feto papiraceo quando esso rimane «compresso» tra le altre strutture rigide quali la parete uterina e l'altro feto.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Il riscontro di un secondo feto in trasformazione papiracea è stata per noi una sorpresa del secondamento. È vero che la paziente riferiva di una iniziale diagnosi di gravidanza gemellare successivamente esclusa, ma quello che era stato giudicato un errore interpretativo da falsa immagine ecografica si era invece rivelata «a posteriori» una diagnosi corretta non tenuta in debito conto ma che avrebbe potuto consentire nelle indagini ultrasonografiche ulteriori una più accurata ricerca semeiologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Forman R.C., *«Grossese gémellaire avec un jumeau papyracée»*. Am. J. Obst. Gyn. dec. 1956, 72, 6, 1180/81
2. Rattazzi P.D. et. al.: *«feto papiraceo: possibilità diagnostiche con l'ecografia»*. Gior. It. di Ost. e Gin. n.5/82; 580-82.

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

CRIPTORCHIDISMO E TERAPIA: NOSTRE CONSIDERAZIONI SU 156 CASI

INTRODUZIONE

Il criptorchidismo è il più comune disordine della differenziazione sessuale nel maschio. La sua incidenza è circa del 3,4% nei neonati, 0,8% al primo anno di età e 0,7% negli adulti. Il termine criptorchidismo dovrebbe essere usato per descrivere soltanto la varietà addominale dell'anomalia, ma spesso viene riferito a tutte le condizioni di testicolo mal disceso. I testicoli discendono normalmente attraverso il canale inguinale e raggiungono la loro destinazione nella base dello scroto tra la 28° settimana di gestazione e il momento della nascita. Il controllo di tale processo non è ancora chiaramente definito, sebbene il parere comune è che possano essere coinvolti fattori endocrini. Nei disordini caratterizzati da una diminuita produzione di gonadotropine, o da un difetto nella secrezione testicolare di androgeni o da un alterato metabolismo periferico degli androgeni, il criptorchidismo è frequentemente presente, il che suggerisce che l'integrità dell'asse ipofisi-gonade è indispensabile per la normale discesa testicolare. In

queste condizioni i genitali esterni sono spesso piccoli e lo scroto ipoplastico. Situazioni dismorfiche che si associano al criptorchidismo sono la sindrome di Klinefelter o la sindrome di Kallmann. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, non è possibile identificare una precisa eziologia patogenetica, così che il criptorchidismo viene spesso definito idiopatico.

Nel nostro studio sono stati presi in considerazione soggetti con testicolo ectopico e testicolo incompletamente disceso; mentre, non rientrano i pazienti con testicolo rettrattile, in quanto tale condizione non necessita di alcuna terapia.

La terapia del criptorchidismo può essere medica o chirurgica. Riguardo alle modalità del trattamento, esistono tutt'oggi delle controversie.

Alcuni autori preferiscono trattare il paziente tra i 4 ed i 6 anni di età, altri tra il primo ed il secondo. Il nostro orientamento è quello di attuare la terapia nell'età prescolare, al fine di evitare quelle alterazioni che, con il protrarsi dell'anomalia, diverrebbero irreversibili. È opinioni comune, infatti, come il criptorchidismo non trattato sia maggiormente predisposto all'insorgenza di neoplasie testicolari e sia associato ad un'alta incidenza di infertilità.

MATERIALI E METODI.

Negli ultimi 4 anni abbiamo osservato 156 soggetti criptorchidi, di età compresa tra i 4 ed i 14 anni. Di questi pazienti 11 erano affetti da criptorchidismo bilaterale, 69 a sinistra, 76 a destra. Le indagini di routine a cui sono stati sottoposti risultavano nella norma.

TAB. I

CRIPTORCHIDI DX	CRIPTORCHIDI SN	CRIPTORCHIDI BIL.
76	69	11

RISULTATI

Nello studio da noi condotto emerge che i criptorchidi di età inferiore ai 6 anni, costituiscono l'assoluta minoranza. Infatti, su 156 pazienti 91 avevano un'età compresa fra i 6 ed i 14 anni. Al trattamento

medico, attuato mediante la somministrazione di HCG, a cicli di 4 settimane ognuno, e ripetuti al massimo due volte, sono stati sottoposti 76 pazienti; 4 erano criptorchidi bilaterali, 23 a sinistra e 49 a destra. Di tale gruppo, 53 hanno risposto alla terapia medica; i rimanenti 23 sono stati successivamente sottoposti all'intervento chirurgico.

I pazienti avviati direttamente alla terapia chirurgica sono stati 80, di cui 7 erano criptorchidi bilaterali, 46 a sinistra e 27 a destra.

La presenza di un'ernia inguinale associata è stata riscontrata in 32 casi.

TAB. II

	N. PAZIENTI
Terapia medica	53
Terapia chirurgica	103

CONCLUSIONI

I risultati di tale studio ci portano ad alcune considerazioni: l'intervento chirurgico è la forma di trattamento valido nei casi di criptorchidismo complicato da ernia o in presenza di un'ectopia testicolare; tuttavia, in assenza di controindicazioni, esso deve essere preceduto dalla terapia medica che risulta efficace almeno nel 25% dei casi. In accordo con alcuni autori, siamo del parere di praticare un ciclo di terapia ormonale anche quando il paziente dovrà essere sottoposto all'intervento chirurgico. In tal caso, l'intervento, per un migliorato trofismo delle gonadi, viene eseguito in condizioni più favorevoli. Inoltre, la somministrazione di HCG è indicata anche in presenza di testicoli piccoli e non palpabili, in quanto molto spesso uno o entrambi possono rendersi evidenti a livello inguinale.

Summary: Medical therapy is the first approach to the treatment of cryptorchidism. In most cases it may avoid surgical operation.

BIBLIOGRAFIA

1. Savege M.O., *Ambiguous Genitalia, Small Genitalia and Undescended Testes.* Clinics in Endocrinol. Metab. 11, 1, March 1982.

2. Frick J.M.D., *Cryptorchidism. In Krieger D.T., and Bardin C.W. eds.* Current Therapy in Endocrinology 1983-84 C.V. Mosby Co Saint Louis, 1983, 371-374.
3. Lattimer J.K., Smith A.N., Daugherty L.Y. and Beck L., *The optimum time to operate cryptorchidism.* Pediatrics, 53, 96-101, 1974.
4. Mancini R.E., Rosemberg. E, Cullen N., *Cryptorchid and scrotal human teste.* Cytological, cytochemical and quantitatives studies. J. Clin. Endocrinol. 25, 927-939, 1965.
5. Werder E.A., Illig R. Torresani T., Zachmann M., Baumann P., Oh, F. and Prader A., *Gonadal function in young adults after surgical treatment of cryptorchidism.* Br. Med. J., 1357-1359, 1976.
6. Levitt S.B., Kongan S.J., Engel R.M. Weiss R.M., Martin D.C., and R.M. Erlinch, *The impalpable testis: a rationale approach to management.* J. Urol. 120, 511-520, 1978.

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

VALUTAZIONE DEL LIQUIDO SEMINALE IN PORTATORI DI VARICOCELE

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni il varicocele idiopatico ha acquistato notevole importanza legata, essenzialmente, al suo riscontro frequente nei giovani adulti ed alla sua implicazione nel determinare uno stato di ipofertilità maschile, rendendosi responsabile di alterazioni di uno o più parametri del liquido seminale. Tulloch, nel 1955, per primo individuò il varicocele come fattore di sterilità. Nel 1965, Mac Leod osservò che il 50% dei pazienti affetti da varicocele presentava un alterato esame dello sperma.

L'età di incidenza del varicocele va dai 15 ai 35 anni; in maschi subfertili può essere anche del 39%. In accordo con alcuni autori, la correzione chirurgica porta ad una regressione del varicocele, un miglioramento dello spermiogramma ed, in una percentuale di casi, si ha il ripristino della fertilità.

Risulta evidente, pertanto, la necessità di effettuare una diagnosi precoce ed uno screening accurato, al fine di evitare l'instaurarsi di

un danno seminale irreversibile.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare i diversi parametri dello spermiogramma in pazienti affetti da varicocele.

MATERIALI E METODI

Sono giunti alla nostra osservazione 32 soggetti portatori di varicocele a sinistra con età variabile fra i 21 ed i 36 anni. Quale iter diagnostico abbiamo praticato l'esame clinico, l'esame doppler, esami ematochimici e due spermiogrammi di controllo. In 27 di questi pazienti, non era presente alcuna sintomatologia; negli altri 5 il varicocele si associava a dolore alla stazione eretta e senso di peso in corrispondenza della regione scrotale. I soggetti esaminati sono stati divisi in 2 gruppi: il primo con spermiogramma normale (6); l'altro con spermiogramma alterato (26). Di quest'ultimo gruppo, 8 pazienti sono stati sottoposti a correzione chirurgica, monitorando l'esame seminale a distanza di tre e sei mesi dall'intervento.

Inoltre, la valutazione da noi condotta, è stata relazionata anche all'età del paziente, al volume ed alla durata del varicocele.

TAB I.

N.ro Pazienti esaminati:	32	
I Gruppo:	6	
II Gruppo	26	Pazienti Azoospermici: 1
		Pazienti Operati: 8

RISULTATI

I parametri di un eiaculato sono considerati normali quando il numero degli spermatozoi è superiore ai 40 milioni/ml, la motilità è superiore al 60%, e la morfologia normale è superiore al 70%.

Lo spermiogramma dei pazienti appartenenti al primo gruppo non ha evidenziato alterazioni significative; infatti, i parametri quantitativi e qualitativi rientravano nel range dei soggetti normali. In quelli del secondo gruppo, le alterazioni del quadro seminale consistevano in una riduzione anche notevole del numero di spermatozoi (oligospermia), riscontrata in 9 pazienti; tuttavia, gli aspetti qualitativi costituiscono i dati più significativi. Rilevante è stata la riduzione della motilità (astenospermia) associata ad una alterata morfologia con presenza di spermatozoi immaturi, con doppia coda e forma allungata. Del secondo gruppo un solo paziente, portatore di varicocele asintomatico da circa 9 anni, è risultato azoospermico.

Dei pazienti sottoposti a correzione chirurgica, l'esame seminale di controllo ha dimostrato, in 4 di essi, un miglioramento della motilità e della morfologia; 2 hanno presentato un aumento della conta spermatica a livelli normali; i rimanenti 2 sono rimasti invariati, presentando un quadro seminale non migliorato rispetto al preoperatorio.

TAB. II

Numero Pazienti Operati	Migliorati (oligoastenospermia)	Invariati
8	6	2

CONCLUSIONI

L'aver stabilito un rapporto preciso tra varicocele e turbe della spermatogenesi rappresenta senz'altro un passo in avanti nello screening della infertilità maschile. Tuttavia, in accordo con alcuni autori, siamo del parere che non esiste correlazione tra volume del varicocele ed entità del danno seminale; la percentuale di subfertilità è elevata nei soggetti al di sopra dei 30 anni (90%), mentre nei soggetti giovani è solo del 25%. L'unico elemento, importante per la prognosi, è la lunghezza del periodo di persistenza dell'affezione che può influenzare l'efficacia della terapia chirurgica. Inoltre, la presenza di un varicocele non sempre si associa ad una alterazione dello spermiogramma, per cui riteniamo di poter indicare l'intervento chirurgico a quei pazienti con un quadro seminale alterato, da «stress» (Mac Leod), con presenza di un ridotto numero di spermatozoi, una ridotta motilità, ed un aumento di forme morfologicamente immature.

Summay: The AA. investigated existing relation between varicocele and male infertility. They estimated semen analyses in 32 patients.

The diagnosis and surgical correction of varicocele could represent a recovery of the fertility.

BIBLIOGRAFIA

1. Russell J.K., *Varicocele in groups of fertile and subfertile males.* Br. Med. J. 2, 1231, 1954.
2. Dubin L., Amelar R.D., *Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility.* Fertil. Sterli. 22, 469, 1971.
3. Mac Leod J., *Seminal cytology in the presence of varicocele.* Fertil. Steril. 16, 735, 1965.
4. Scott LS, Young D., *Varicocele: a study of its effects on human spermatogenesis, and the results produced by spermatic vein ligation.* Fertil. Steril. 13, 325, 1962.
5. Dubin L., *Varicocelectomy as therapy in male infertility: a study of 405 cases.* Fertil. Steril. 26, 217, 1975.
6. Stewart B.H., *Varicocele infertility: incidence and results of surgical therapy.* J. Urol. 112, 222, 1974.
7. Glezeman M., *Varicocele in oligospermic patients: pathophysiology and results after ligation and division of the internal spermatic vein. J. Urol. 115, 562, 1976.*

C. CANADEO, G. D'ANDREA, V. MOLINARI, C. IANNIELLO
A. SMALDORE, S. DE VICO, M.M. RICCARDI.
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo di Potenza
Divisione di Neonatologia: Dir. Dott. C. CANADEO

SU UN CASO DI ESTROFIA VESCICALE IN NEONATO DI SESSO FEMMINILE

L'Estrofia Vescicale (E.V.) è una malformazione congenita caratterizzata dall'assenza di tutta la porzione antero-inferiore dell'addome, al di sotto dell'ombelico, ivi compresa la faccia anteriore della vescica e dell'uretra.

Secondo vecchie statistiche la incidenza è di 1 caso su 50 mila nascite.

Recentemente una indagine policentrica sulle malformazioni congenite, condotta in Italia da 147 ospedali, ne descrive 12 casi isolati e 4 associati ad altre malformazioni su 136 mila nati nell'anno 1984.

La E.V. è stata descritta più frequentemente nei maschi che nelle femmine.

CASO CLINICO

Maria L., primogenita APGAR 8-9-10, nata da parto eutocico alla 41ª settimana di gestazione. Peso Kg. 3,850. Normali i primi atti della vita vegetativa.

FIG. 1

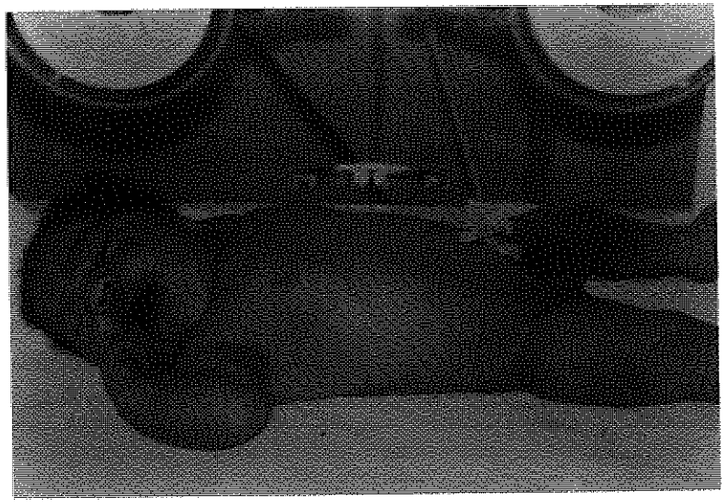
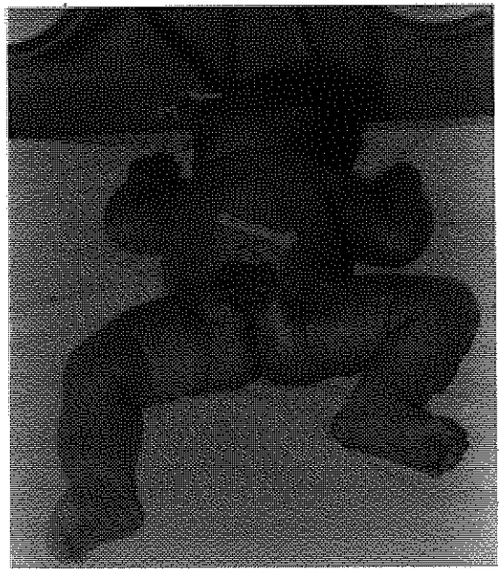


FIG. 2



Anamnesi assolutamente negativa. Nulla di patologico a carico dell'apparato respiratorio e cardiovascoalre. In corrispondenza della zona ipogastrica (fig. 1 e 2) presenza di una ampia fissurazione comprendente non solo le pareti addominali ma anche la vescica, la quale appare come una tumefazione rossa, rugosa e umida e non come una sfera chiusa. Le grandi labbra risultano ampiamente separate ed è riconoscibile il clitoride fissurato. L'ano è anteriorizzato.

CONSIDERAZIONI

L'E.V. costituisce sempre una grave malformazione, sia per i risvolti chirurgici e psicologici, che per le frequenti complicanze.

Dal punto di vista embriogenetico sembra trattarsi di un difetto di mesodermizzazione della parete addominale anteriore legata ad una posizione troppo anteriore della membrana urogenitale, la quale, unicamente costituita da ectoderma ed endoderma, viene successivamente riassorbita. Ciò spiega non solo la E.V. ma anche l'epispadia nei maschi e la bipartizione clitoridea nella femmina, sempre associati.

Pertanto L'E.V. è una situazione malformativa da tenere sempre presente durante le indagini ecografiche in gravidanza, tanto più che in Italia, dal numero di casi osservati, non sembra essere così rara come ritenuto in passato.

S. BRUNO*, A. CAMMAROTA, V. PALERMO, M. POLIDORO
*Unità Sanitaria Locale n. 7 - Ospedale Civile di Stigliano
Servizio di Radiologia: Resp. Dr. S. BRUNO
Unità Sanitaria Locale n. 1 - Ospedale Civile di Venosa
Servizio di Radiologia Primario Dr. M. POLIDORO

POLMONE CARDIACO. SEGNI RADIOLOGICI DELLA INSUFFICIENZA CARDIO-CIRCOLATORIA IN FASE INIZIALE

SOMMARIO

Gli Autori riportano i dati della loro esperienza accumulata negli ultimi quattro anni, sul monitoraggio radiologico di pazienti già segnalati come portatori di piccola insufficienza cardio-circolatoria.

The Authors relate their experience in last for years, on Radiology monitoring in patients whit a little cardio-circolatory insufficiency.
Key Words: Pulmonary hemodinamic; latent cardiacal insufficiency.

PREMESSA

Molte malattie intratoraciche si manifestano radiograficamente con alterazioni dell'albero vascolare polmonare.

Mentre le forme circoscritte producono modificazioni della densità

radiografica, ben riconoscibili per confronto con le aree di polmone normale, nelle forme diffuse di origine polmonare e cardiaca la valutazione della variazione di trasparenza polmonare è molto imprecisa rispetto alle modificazioni del quadro vascolare.

DISCUSSIONE

La circolazione polmonare è caratterizzata da alto flusso, basse pressioni e basse resistenze.

Il rapporto ventilazione-perfusione è legato agli effetti gravitazionali.

In ortostasi, si ha:

- nelle unità acinari superiori la pressione alveolare è maggiore della pressione arteriosa polmonare, cosicchè i capillari sono praticamente vuoti;
- nella unità acinari medie, la pressione alveolare è inferiore alla pressione arteriosa, ma maggiore della pressione venosa con aumento del flusso ematico all'estremo arterioso rispetto all'estremo venoso;
- nelle unità basali, la pressione arteriosa e quella venosa sono superiori a quella alveolare con capillari dilatati.

Il quadro radiologico normale del circolo polmonare quindi, è caratterizzato da una maggiore vascolarizzazione dei campi polmonari inferiori e da vasi che presentano contorni netti e regolari e calibro che si riduce progressivamente ed armonicamente dal centro alla periferia.

Quando si ha un aumento delle resistenze vascolari in una parte localizzata del polmone, con normalità delle altre sedi, vi è ridistribuzione del flusso ematico dalla zona ad alte resistenze verso quelle con resistenze normali.

Per spiegare queste modificazioni, alcuni Autori invocano un meccanismo riflesso di costrizione. Per West la vasocostrizione, e quindi l'aumento delle resistenze, deriverebbe dalla compressione dei vasi a causa dell'edema interstiziale. Altri ammettono una significativa ridistribuzione del flusso solo col formarsi di un edema alveolare in relazione alla ridotta espansione del parenchima polmonare nelle regioni inferiori. Per Surette il meccanismo causa della ridistribuzione del flusso potrebbe essere la fibrosi interstiziale nelle regioni polmonari inferiori o l'assottigliamento dei vasi legato alle lesioni vascolari ipertensive.

Qualunque sia la causa dei segni radiologici più precoci che si

osservano all'esame standard è la disparità di calibro tra i vasi dei lobi superiori e quelli dei lobi inferiori con conseguente «distensione vascolare nelle zone polmonari superiori».

Chen e Coll. hanno tentato una classificazione delle malattie cardiache e polmonari basata sugli specifici quadri del flusso ematico polmonare. Infatti, in base all'entità del flusso ematico è possibile distinguere tre alterazioni fondamentali dell'albero vascolare: aumentato, normale, diminuito, integrato con la valutazione del contorno dell'immagine cardiaca.

Tutti questi elementi sono fondamentali per la valutazione globale delle alterazioni emodinamiche.

Mentre le gravi alterazioni vascolari sono facilmente riconoscibili è estremamente difficile riuscire ad apprezzare, su un radiogramma standard, le minime alterazioni. Nella nostra casistica non solo ci è stato di ausilio, alcune volte, l'uso della tomografia, più utile invece, si è rivelato, il monitoraggio dei casi sospetti.

MATERIALI E METODI

La nostra esperienza è stata condotta dapprima con uno studio retroattivo: individuate le alterazioni conclamate della insufficienza ventricolare sinistra, si sono ricercate, nei polverosi archivi, e valutate, le primordiali alterazioni vascolari. Tutto questo lavoro, ci è servito ad analizzare i vari quadri e confrontarli con l'esperienza a cui siano sollecitati quotidianamente nella lettura del radiogramma toracico, che costituisce per il radiologo, una vera miniera di informazioni sulle condizioni anatomiche e funzionali del cuore e dei grossi vasi.

Il primo segno radiologico che abbiamo valutato, è stato la distensione vascolare nelle zone polmonari superiori o come più frequentemente si usa in letteratura, la ridistribuzione del circolo polmonare senza evidenti alterazioni del profilo dell'ombra cardiaca.

Questo segno per lo più soggettivo, è stato confermato dalla valutazione oggettiva del diametro della vena polmonare nella zona in cui si incrocia con l'arteria polmonare principale, considerando patologico un valore superiore a 8 mm. circa.

Individuato con ciò una patologia latente del ventricolo sinistro, abbiamo monitorato, con successivi controlli, le eventuali modificazioni dei contorni cardiaci. Dei novanta soggetti, compresi in una fascia di età media di 45/50 anni esaminati negli ultimi quattro anni, dapprima in uno studio condotto nella USL n. 1 di Venosa e successivamente

presso la USL n. 7 di Montalbano Jonico, etichettati come portatori di iniziali alterazioni emodinamiche del circolo polmonare con quadro di «distensione nelle zone vascolari dei lobi superiori», il 55% ha sviluppato un quadro di insufficienza ventricolare sinistra conclamata.

FIG. I - INIZIALE DISTENSIONE VASCOLARE NELLE ZONE SUPERIORI. OMBRA CARDIACA NEI LIMITI DELLA NORMA.

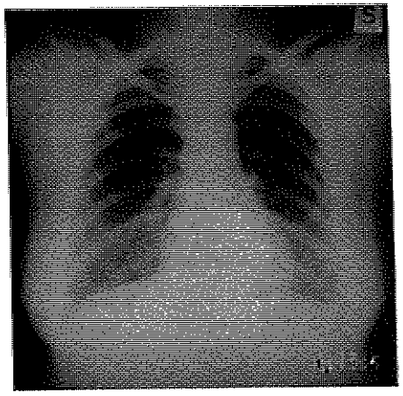


FIG. II - OLIGOEMIA DEI CAMPI POLMONARI SUPERIORI E MEDI CON VASI A CONTORNI SFUMATI CHE SI INTERROMPONO BRUSCAMENTE VERSO LA PERIFERIA. OMBRA CARDIACA NEI LIMITI.

FIG. III - STESSO CASO DELLA FIG. 2 A DISTANZA DI UN ANNO: SI NOTI L'AUMENTO DELLA VOLUMETRIA CARDIACA CON ILI TOZZI E SFUMATI SEGNI DI INSUFFICIENZA CARDIACA CONCLAMATA.

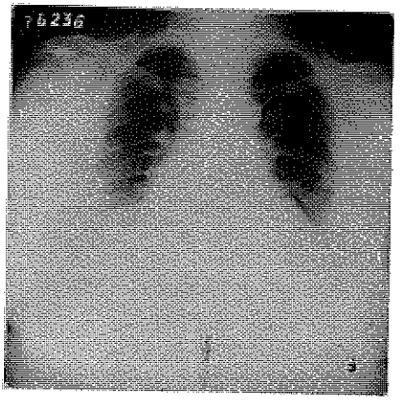


FIG. IV - RIDISTRIBUZIONE DEL CIRCOLO POLMONARE CON APPIATTIMENTO DEL CONTORNO DELL'ILO DESTRO. AUMENTO DEL TERZO ARCO DEL PROFILO CARDIACO DI SINISTRA.

FIG. V - DISTENSIONE VASCOLARE NEI CAMPI POLMONARI SUPERIORI CON DISEGNO RETICOLARE ALLE BASI. LA VENA CAVA SUPERIORE SPORGE DAL PROFILO MEDIASTINICO DESTRO.

FIG. VI - STESSO CASO DELLA FIGURA PRECEDENTE: STASI DEL PICCOLO CIRCOLO CON VERSAMENTO DELLA PICCOLA PALA DELLA SCISSURA INTERLOBARE DESTRA.

CONCLUSIONI

Da queste considerazioni, risulta di fondamentale importanza non solo l'esecuzione di routine del radiogramma toracico, ma, nei portatori di precoci alterazioni dei vasi polmonari, effettuare controlli seriati nel tempo, tali da poter prevenire, con l'aiuto della clinica, il quadro manifesto di insufficienza cardiaca, senz'altro a prognosi più severa.

BIBLIOGRAFIA

1. Fraser R.G., J.A.P. Parè: *Diagnosi delle malattie Toraciche.* Vol. 2 1338-1459, 1980
2. Simon G.,: *The value of radiology in critical mitral stenosis an amendment.* Clin. Radiol. 23, 145, 1972
3. Simon M.: *The pulmonary veins in mitral stenosis.* J. Fac. Radiol. 9: 25, 1958
4. West J.B., Dollery C.T., and Heard B.E.: *Increased pulmonary vascular resistance in the dependent zone of the isolated dog lung caused by perivascular edema.* Circ. Res. 17: 191, 1965
5. Chen J.T.T., Caap M.P., Johnsrude I.S., Goodrich J.K., and Lester R.G.: *Roentgen appearence of pulmonary vascularity in the diagnosis of heart disease.* Am.J. Roentgenol. 112: 559, 1971
6. Ritchie B.C., Schauberger G., and Staub N.C.: *Inadequacy of privascular edema hypothesis to account for distribution of pulmonary blood flow in lung edema.* Circ. Res. 24: 807, 1969
7. Tattersfield A.E., McNicol M.W., Shawdon H., and Rofle D.: *Chest x-ray film in acute myocardical infarction.* Br. ùed. J. 3: 332, 1969
8. Surette G.D., Muir A.L., Hogg J.C. and Fraser R.G.: *Roentgenographic study of blood flow redistribution in acute pulmonary edema in dogs.* Invest. Radiol. 10: 109, 1975

M. POLIDORO, V. PALERMO, A. CAMMAROTA, S. BRUNO
Unità Sanitaria Locale n. 1 - Ospedale Civile S. Francesco di Venosa
Servizio di Radiologia: Primario Dott. M. POLIDORO

DIFFUSIONE METASTATICA PER VIA LINFATICA DEL CARCINOMA POLMONARE

SOMMARIO

Gli Autori con uno studio condotto nell'arco di sei anni tendono a dimostrare la diversità nella diffusione metastatica loco regionale per via linfatica dei carcinomi bronco-polmonari in relazione alla sede di origine.

SUMMARY

The Authors, with a study about six years, demonstre the relationschip in the metastasis of pulmonary cancer, trougth linphatic ways.
Key Words: Pulmonary cancer; metastasis; linphatic distrect.

In quest'ultimo secolo la frequenza del carcinoma bronco polmonare è andata progressivamente aumentando passando dal 2,6 per 100.000 abitanti al 36 ed oggi occupa il primo posto nella graduatoria della mortalità dei maschi per tumore maligno, mentre nelle donne

occupa il quarto posto dopo i tumori del seno, dell'intestino e dell'utero.

La maggiore frequenza di tale neoplasia è dovuta a varie cause:
- aumento della vita media;
- tabagismo;
- pulviscolo atmosferico inquinato con avvelenamento cronico: professionale (amianto), chimico (coloranti, arsenicali, polivilinici);
- danni determinati da prodotti radioattivi.

La Radiologia ha un ruolo predominante nella diagnosi e nel trattamento di questi tumori per i seguenti motivi:
- la latenza clinica più o meno lunga delle lesioni iniziali le fa assumere importanza per la loro scoperta precoce;
- i reperti radiologici sono essenziali per l'indirizzo terapeutico (uno staging corretto permette di avviare al tavolo operatorio pazienti a basso rischio e con buone possibilita di sopravvivenza) e per i controlli periodici che permettono di valutare la validità del trattamento intrapreso.

Tecniche d'indagine

a) Radiogramma diretto del torace in AP e LL associato a tomografia tradizionale. È una metodica fondamentale, semplice da eseguire, non invasiva, con basso costo e praticabile ovunque;
b) Broncografia, oggi assai rara e quasi completamente sostituita dalla Broncoscopia che consente, oltre alla visualizzazione diretta delle vie bronchiali fino alle diramazioni sub-segmentarie anche la tipizzazione istologica del tumore;
c) TAC con perfusione endovenosa di mezzo di contrasto che permette, con appropriate scansioni, lo studio non solo del torace ma anche dell'addome superiore e dell'encefalo permettendo di ritrovare eventuali metastasi extrapolmonari.

Varietà anatomo patologiche

I tumori bronco-polmonari nell'87% dei casi si presentano macroscopicamente come opacità dense, parenchimali a sede prossimale o distale:
- masse neoplastiche ad interessamento alveolare;
- masse tumorali dense, omogenee a margini irregolari, festonati o infiltranti il parenchima adiacente;
- masse dense con escavazioni necrotiche nel loro contesto;
- forme mediastino ilari con voluminose adenopatie ilari e mediastiniche precoci.

Nel 13% dei casi hanno aspetti eccezionali o particolari:
- tumori della biforcazione tracheale a cavallo della carena o conseguenti ad invasione della trachea con partenza da un ganglio intertracheo bronchiale;
- tumore periferico a sviluppo molto lento con sede all'apice o alla base polmonare;
- cancri bronchiali multipli unilaterali o bilaterali, simultanei o sequenziali.

Microscopicamente, essendo essenzialmente di origine epiteliale, si possono distinguere tre varietà principali:
- carcinoma epidermoide a cellule squamose stratificate e ben differenziate (rappresenta il tipo istologico più diffuso);
- carcinoma anaplastico a piccole cellule linfocitoidi, uniformi, rotonde od ovali (varietà con alto potenziale evolutivo ed invasivo);
- adenocarcinoma con aspetti tubulo alveolari ed acinosi più o meno differenziati.

Aspetti radiologici

I quadri radiologici che portano a sospettare la presenza di un cancro polmonare sono molteplici e correlati allo sviluppo intra od extrabronchiale della neoplasia.

Lo sviluppo endobronchiale ha come conseguenza l'ostruzione della via aerea che viene facilmente dimostrata con la tecnica dei raggi duri o con la tomografia. L'ostruzione può essere trasversale ad insorgenza brusca e dovuta prevalente infiltrazione della parete, o cronica con progressiva riduzione del lume a causa di una maggiore tendenza alla vegetazione endoluminale. A monte della ostruzione si ha prima una ipodiafania in fase inspiratoria, poi una iperdiafania solo nell'espirazione e successivamente anche nell'inspirazione (Da tenere presente che l'iperdiafania lobare o zonale in assenza di altri segni deve far pensare ad un'ostruzione bronchiale a valvola, che trattiene l'aria e non la restituisce. In tali casi è d'obbligo la broncografia). La quarta fase è l'atelettasia che non raggiunge gradi estremi di retrazione data la rapida evoluzione della neoplasia. In caso di occlusione di una via aerea spesso compare la polmonite ostruttiva. All'aria riassorbita si sostituiscono secrezioni bronchiali ed edema (polmone inondato) in cui insorgono infezioni a lenta risoluzione per l'insufficiente drenaggio del parenchima polmonare.

La neoplasia a crescita extrabronchiale si estrinseca come massa nelle strutture polmonari dando una immagine diretta. Si evidenziano

opacità rotondeggianti a limiti sfrangiati con strie che si addentrano nel parenchima circostante.

Se la partenza è da un bronco principale può simulare una neoplasia del mediastino non solo per la massa cancerosa ma anche per il precoce interessamento metastatico delle stazioni linfonodali dell'angolo tracheo bronchiale e della carena.

I carcinomi dei bronchi segmentari hanno l'aspetto di masse ben circoscritte separate dall'ilo da una parte di parenchima integro con digitaiozni periferiche che seguono le strutture vascolo-bronchiali.

La neoplasia dei bronchi periferici ha una evoluzione molto lenta. Nei radiogrammi appare come massa isolata per lungo tempo - tumori a palla - in seguito si documentano presenza di strutture lineari che si irrediano dall'opacità verso la periferia.

Un'ultima varietà è quella del tumore dell'apice in cui coesiste frequentemente un interessamento delle strutture extra-polmonari specie ossee costali e vertebrali (Pancoast). Radiologicamente oltre all'opacità dell'apice si nota osteolisi dell'arco posteriore delle prime due o tre coste per invasione attraverso la pleura ed alcune volte innalzamento ed ipomobilità del diaframma per interessamento del frenico.

Diffusione metastatica per via linfatica. Quadri radiologici

Gli autori, attraverso lo studio delle patologie neoplastiche polmonari giunte alla propria osservazione negli ultimi sei anni, dimostrano il diverso comportamento di diffusione loco regionale in funzione della varietà radiologica.

La diffusione generalizzata è sempre rapida e massiva con metastasi che si riscontrano a carico dell'encefalo, del cranio, delle ossa in genere, del fegato e soprattutto delle stazioni linfoghiandolari, la diffusione loco regionale dipende dalla localizzazione della lesione primitiva.

Il cancro ilare o prossimale, che rappresenta la varietà più frequente dei tumori polmonari e che dal punto di vista istologico è quasi sempre un cancro epidermoide, presenta il margine interno sfumato tanto da confondersi con il mediastino; si diffonde rapidamente per via linfatica ai linfonodi ilari e mediastinici seguendo, una via centripeta.

FIG. 1 - CANCRO ILARE. IL RADIOGRAMMA METTE IN EVIDENZA L'INTERESSAMENTO DEI LINFONODI PERILARI

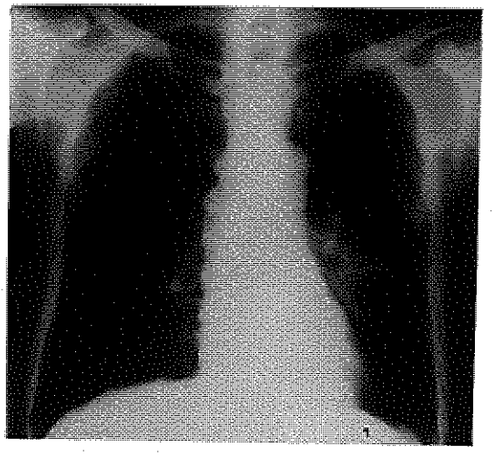
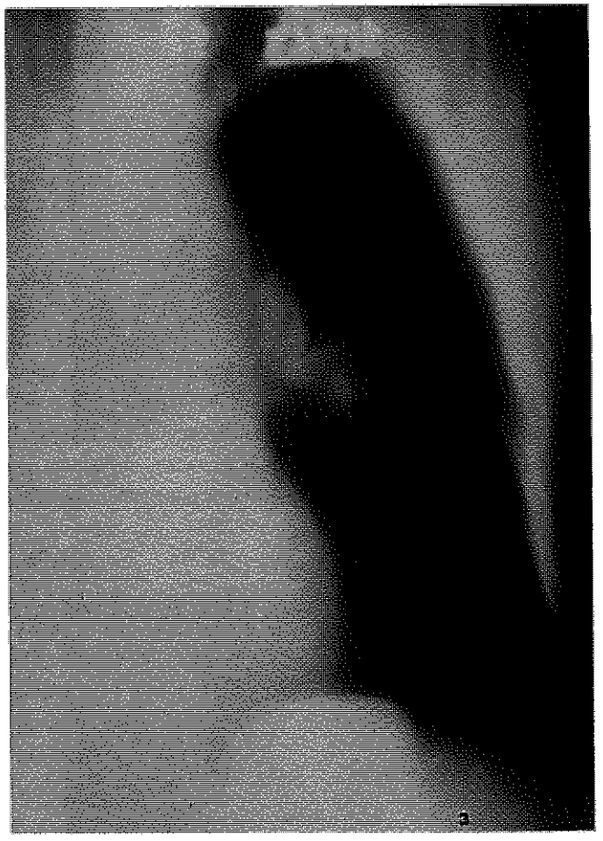


FIG. 2 - CANCRO ILARE. IL RADIOGRAMMA IN PA MOSTRA L'INTERESSAMENTO DELLE STRUTTURE LINFOGHIANDOLARI DELL'ILO.

FIG. 3 - IN LL SI EVIDENZIA LA RIDUZIONE DEL LUME BRONCHIALE E LA PRESENZA DI STRIE LINFANGITICHE DIRETTE VERSO LA PLEURA.



Il cancro distale o periferico, costituito da cellule cilindriche, in genere si manifesta con dolori toracici e la sua diffusione avviene verso la pleura e verso la parete toracica che ne viene interessata. Sul loro contorno si staccano propaggini dovute a strie di linfangite neoplastica dirette verso l'ilo ed ai linfonodi peritracheobronchiali e peritracheali, oppure verso la pleura colonizzando, attraverso le vie di drenaggio della linfa, i linfonodi sopraclavicolari e latero cervicali. In questo caso si ha una via di diffusione metastatica che in parte è centripeta ed in parte è centrifuga.

FIG. 4 - CANCRO PERIFERICO. NEL RADIOGRAMMA IN PA SI EVIDENZIA LA MASSA PERIFERICA A CONTORNI SFUMATI.

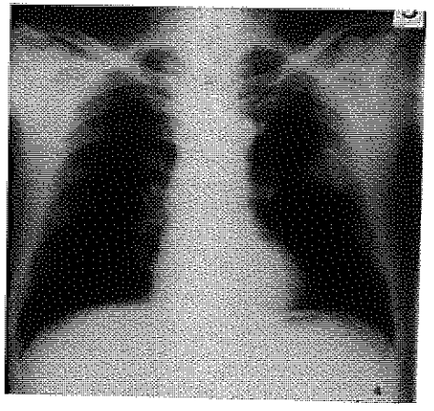
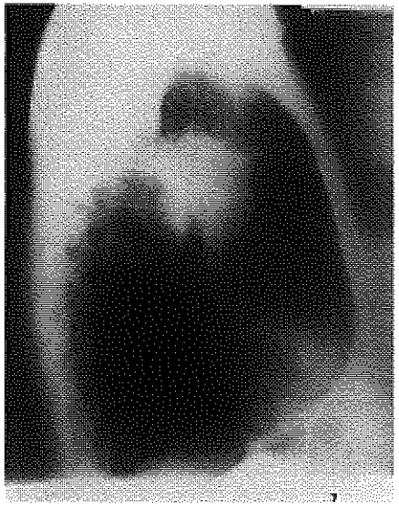


FIG. 5 - TOMOGRAMMA (STESSO CASO DELLA FIGURA PRECEDENTE). SI RISCONTRANO LE STRIE LINFANGITICHE DIRETTE VERSO L'ILO E VERSO LA PERIFERIA.

In alcuni cancri che prendono origine dalle più sottili diramazioni bronchiali, la diffusione prima loco regionale e poi alle stazioni linfonodali, avviene prevalentemente per via centrifuga. In questo caso si viene a realizzare una inversione del flusso linfatico, che invece di puntare all'ilo si dirige attraverso il circolo linfatico pleurico ai linfonodi ascellari, sopraclavicolari e laterocervicali. (Fig 6,7)

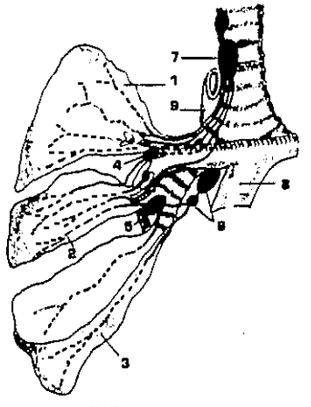
FIG. 6 - CANCRO DELLE ULTIME DIRAMAZIONI BRONCHIALI. NEL RADIOGRAMMA IN PA SI EVIDENZIA LA MASSA A CONTORNI DISOMOGENEI CON SCARSO INTERESSAMENTO ILARE.

FIG. 7 - STESSO CASO FIGURA PRECEDENTE IN LL. SI POSSONO NOTARE LE STRIE LINFANGITICHE DIRETTE VERSO L'APICE POLMONARE (INVASIONE METASTATICA PER VIA CENTRIFUGA).

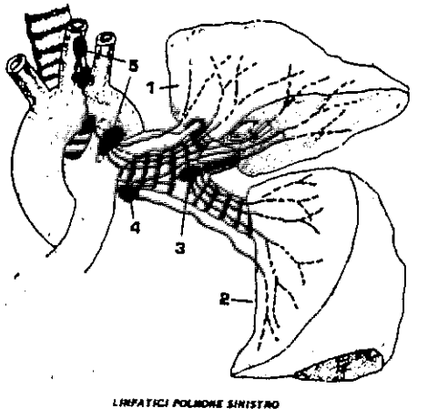


I cancri dell'apice polmonare (sindrome di Pancoast-Tubeis), che clinicamente si presentano con dolori toracici associati a miosi, enoftalmo e stasi palpebrale, per compromissione delle fibre simpatiche e delle radici dei nervi dorsali, sono localizzati con molta frequenza nei piani posteriori. La loro diffusione avviene rapidamente sia verso i linfonodi sopraclavicolari e latero cervicali sia verso quelli ilari.

APPENDICE

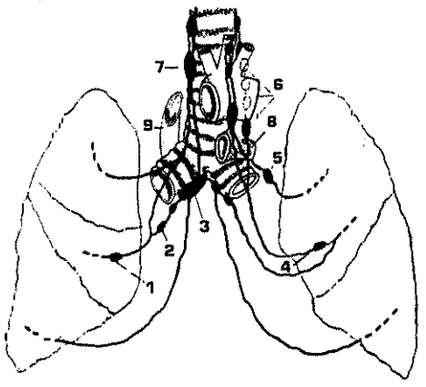


LINFATICI POLMONE DESTRO



LINFATICI POLMONE SINISTRO

1) Lobo superiore; 2) Lobo inferiore; 3) Linfonodo bronchiale interlobare; 4) Linfonodo sinistro della biforcazione; 5) Catena media anteriore sinistra o preaorticacarotidea.



SCHEMA RIASSUNTIVO CHE DIMOSTRA LE CONNESSIONI DEI LINFONODI DEI VARI TERRITORI LINFATICI POLMONARI

1) Linfonodo intrapolmonare destra; 2) Linfonodo del peduncolo destra; 3) Linfonodo della biforcazione; 4) Linfonodo intrapolmonare sinistra; 5) Linfonodo del peduncolo sinistra; 6) Linfonodi paratracheali sinistri; 7) Linfonodo della vena azygos; 8) Arteria polmonare; 9) Vena azygos.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrams H.L., Spiros Golstein N.: *Metastates in carcinoma.* Cancer 3, 74-85, 1956
2. Bariety e coll.: *Les carcinomes bronchiques primitifs.* Vol. 1, Masson 1967
3. Bergonzini R. ed altri: *Staging radiologico del carcinoma bronco polmonare.* Atti XXXI Congresso Nazionale della STRMN. Vol. II 273-306 - Manduzzi 1984
4. Chasen M.H., Yrizarry J.M.: *Tomography of the polmonary hili: anatomical reassessment of the conventional 55° posterior oblique view.* Radiology 149, 365-369, 1983
5. Flores D'Arcais R., Fiore D., Piazza G.: *Cancro broncopolmonare: rilievi sul contorno e sulla occlusione bronchiale.* Atti giornate pneumoradiologiche Bresciane 1977
6. Heitzman E.R.: *Carcinoma broncogeno correlazioni radiologiche anotomo patologiche.* Progressi in radiologia 13: 261-274, 1978
7. Lehart T.J., Carrd T., Miller W.E. ed altri: *Roentgnographic appearance of bronchogenic adenocarcinoma.* Am. Rev. Respir Dis 96: 245-248, 1967
8. Marano P., Basilico L., Beltrami V., Bonomo L., Sacco R.: *Il ruolo della radiologia tradizionale e della TC nella valutazione preoperatoria di stadio (TNM) dei tumori polmonari. Considerazioni su 41 casi.* Radiologia Medica 67: 415-423, 1981
9. Piazza G.: *Sui segni radiologici iniziali del carcinoma polmonare.* Quaderni di Radiologia XIV 371, 1959

V. CERBONE, E. GONNELLA, M. SALVATORES, M. CELANO, G. TENORE
Unità Sanitaria Locale n. 1 - Vulture Alto Bradano - Ospedale di Pescopagano
Centro di Fisiopatologia Respiratoria e Terapia dell'Insufficienza Respiratoria
Primario: Dr. G. TENORE

INDICAZIONI DELL'OSSIGENOTERAPIA A LUNGO TERMINE NEI BRONCOPNEUMOPATICI CRONICI OSTRUTTIVI (COPD)

La funzione principale del polmone è legata all'ossigenazione del sangue venoso misto ed alla eliminazione dell'anidrida carbonica.

Una insufficiente ossigenazione determina ipossiemia arteriosa con cianosi allorchè la quantità di Hb ridotta nel sangue arterioso è superiore a 1,5 gr/l.

TAB. 1 - CAUSE DI CIANOSI CENTRALE

- inalazione di aria a bassa tensione parziale di O_2
- ipoventilazione alveolare
- alterazioni del rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$
- shunt Dx - Sx

La malattia che provoca più spesso ipossiemia è la bronchite cronica associata ad enfisema (COPD).

I pazienti affetti da COPD possono configurare due differenti quadri clinici il «pink puffer» ed il «blue bloater».

I primi sono caratteristicamente molto dispnoici ed hanno una marcata sovra-espansione del torace.

I dati gas-analitici sono relativamente normali, con un modesto grado di ipossiemia ed una PCO_2 normale o ridotta.

Questi pazienti, che sviluppano raramente un cuore polmonare o una insufficienza cardiaca secondaria alla patologia polmonare, non presentano policitemia secondaria.

I «blue bloaters», al contrario, presentano una cianosi marcata ed edemi agli arti inferiori con aumento della pressione venosa centrale ed evidenza clinica di ipertensione arteriosa polmonare cronica.

Si ha quindi ipossiemia arteriosa (PaO_2 < 50 mm Hg), ipercapia ($PaCO_2$ spesso superiore a 50 mm Hg), ipertensione polmonare ($\bar{P}AP$ > 20 mm Hg).

Infatti nel corso di malattie broncopolmonari croniche si determina una IAP di tipo precapillare, di livello discreto, inizialmente in forma latente (da sforzo), reversibile, quindi sempre più grave ed irreversibile.

L'ipossia esplica la sua azione principalmente «in loco», sulla parete vascolare o per via diretta (sulle strutture muscolari lisce delle arteriole) o per attivazione di recettori (in sede o riflessa, tramite i recettori carotidei e polmonari).

Da tempo si va prospettando un'azione indiretta dell'ipossia con attivazione di mediatori chimici vasoattivi (istamina, serotonina, noradrenalina, bradichinina, angiotensina, prostaglandine, trombossani, etc.).

Inizialmente, prima che intervengano disordini anatomo-funzionali di origine «meccanica» e «distruttiva», l'ipossia causa una vasocostrizione funzionale e quindi reversibile con appropriata ossigenazione.

TAB. II - INDICAZIONI ALL'O_2 - TERAPIA A LUNGO TERMINE

- enfisema polmonare di tipo B;
- ipossiemia <55 mm Hg, stabile da almeno tre mesi;
- depressione notturna di PaO_2 e di SaO_2;
- efficacia dell'O_2 nel mantenere valori di PaO_2 di base di circa 70 mm Hg e nel prevenire la depressione notturna di PaO_2 e di SaO_2;
- assenza di shunt intrapolmonare Dx-Sx > 15-20% della portata cardiaca o un incremento progressivo di $PaCO_2$ durante la notte;
- desaturazione arteriosa durante sforzo muscolare;
- policitemia secondaria;
- segni ECG ed ecocardiografici di IAP cronica;
- ipertensione arteriosa polmonare ($\bar{P}AP$ compresa tra 30 e 50 mm Hg);
- irregolare profilo dello stato d'animo o vere turbe neuropsichiche;

La somministrazione domiciliare continua di ossigeno ha migliorato notevolmente la prognosi di questi pazienti, ed in modo particolare dei «blue bloaters».

I pazienti candidati all'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine sono quelli in cui è presente una PaO_2 a riposo costantemente inferiore a 55/60 mm Hg, con misurazioni effettuate almeno due volte a distanza di tre settimane, senza episodi acuti d'insufficienza respiratoria intercorrenti.

La maggior parte di questi pazienti avrà sicuramente anche ipertensione arteriosa polmonare e policitemia secondaria, tipiche dei «blue bloaters».

Il raggiungimento di una PaO_2 maggiore di 60 mm Hg con flusso di O_2 di 1-3 l/m',che non causa modificazioni della $PaCO_2$, può essere senz'altro ritenuto soddisfacente in relazione all'andamento della curva di dissociazione della emoglobina

Gli effetti positivi si esplicano riducendo l'after-load del ventricolo destro e la poliglobulia, migliorando globalmente l'emodinamica, aumentando la disponibilità di ossigeno a livello tissutale con normalizzazione dell'equilibrio acido-basico, migliorando il rapporto $\dot{V}/\dot{Q}$ e la tolleranza allo sforzo.

TAB. III - SISTEMI DI EROGAZIONE DELL'OSSIGENO

- GASSOSO
- LIQUIDO
- CONCENTRATORE

Gruppi di ricerca hanno evidenziato come la somministrazione nasale di ossigeno con flussi di 2-3 l/m' per 15-24 ore al dì migliorava notevolmente la prognosi quoad vitam dei COPD.

TAB. IV - FLUSSO DI OSSIGENO NELL'O_2 LT

a) flusso di base adeguato ad elevare la PaO_2 fino a 60-80 mm Hg (2 l/m')
b) aumentare il flusso basale di 1 l/m'
- durante la notte;
- durante l'attività fisica (salendo le scale, camminando fuori casa)

Lo studio della respirazione durante il sonno ha evidenziato delle crisi di apnea della durata di 10 secondi per più di 10 volte ogni ora

con valori di PaO_2 molto bassi (inferiori di 35 mm Hg) che sono responsabili di un ulteriore incremento della pressione arteriosa polmonare e della comparsa di aritmie cardiache.

La somministrazione di ossigeno ha determinato la scomparsa di queste crisi di apnea e quindi migliorato notevolmente la prognosi di questi pazienti.

TAB. V - OSSIGENO GASSOSO

vantaggi:	facile reperibilità, ingombro, peso
svantaggi:	sostituzione frequente delle bombole, costo elevato

TAB. VI - OSSIGENO LIQUIDO

vantaggi:	notevole quantità di O_2 in volume ridotto bombole piccole con autonomia da 90' a 6/7 ore
svantaggi:	scarsa sicurezza, mancanza di assistenza

TAB. VII - CONCENTRATORE DI OSSIGENO

vantaggi:	sicurezza, minimo ingombro, scarsa manutenzione, basso costo
svantaggi:	limitazione della libertà di movimento

La scelta della sorgente gassosa andrebbe operata tra ossigeno liquido e concentratore: le due metodiche dovrebbero coesistere ed integrarsi, consentendo al paziente un economico trattamento domiciliare con il concentratore e la possibilità di autonomia e di attività esterna con l'ossigeno liquido.

Concludendo si riafferma la necessità di ben selezionare i pazienti che hanno bisogno di ossigenoterapia domiciliare; d'istruirli sull'uso corretto dell'ossigeno e soprattutto sulla continuità della terapia; di iniziare un programma di riabilitazione che ha lo scopo di migliorare la tolleranza allo sforzo e quindi favorire il reinserimento di questi broncopneumopatici cronici nel contesto socio familiare e nella migliore delle ipotesi in quello produttivo.

R. BENEVENTI, A. CAPOBIANCO, R. CORDOVA
T. IASILLI, M. T. BARNABA, S. LIMONGELLI, G. SMALDORE
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Laboratorio Analisi: Primario Dr. R. LIMONGELLI

CHIMOTRIPSINA E SINDROMI DA COMPROMISSIONE PANCREATICA

RIASSUNTO

Gli autori hanno condotto un'indagine su una popolazione di circa 200 soggetti di età compresa fra i tre mesi e i tre anni, appartenenti agli asili-nido della città di Potenza al fine di evidenziare i soggetti con compromissione pancreatica.

Il test utilizzato per lo screening: la determinazione dell'escrezione di Chimotripsina nelle feci, è stato considerato di prima istanza in quanto non invasivo, poco dispendioso, ben accetto dai genitori e, soprattutto, assai specifico per l'insufficienza pancreatica esocrina.

Dall'indagine sono risultati n° 14 casi considerabili «a rischio» che sono stati ulteriormente analizzati per confermare il sospetto diagnostico.

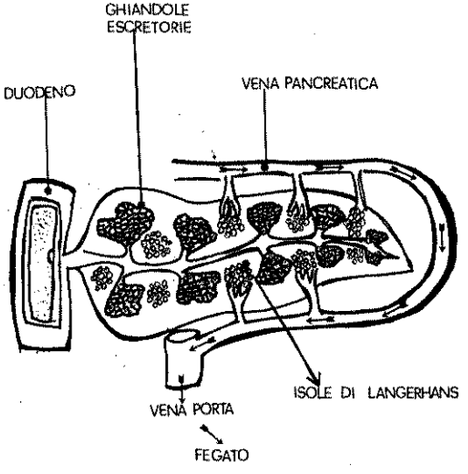
Si ritiene che l'indagine possa essere ulteriormente approfondita ed ampliata all'intera provincia di Potenza.

INTRODUZIONE

La diagnosi delle affezioni del pancreas esocrino presenta notevole difficoltà per l'aspecificità dei sintomi e per la mancanza di tests facilmente percorribili quali lo studio della composizione dell'aspirato duodenale dopo stimolazione, senza dubbio molto sensibile, ma poco tollerato in quanto prevede l'intubazione e, quindi, non utilizzabile nella routine, specie in età pediatrica.

A partire dal 1974 Sale ed altri hanno proposto il dosaggio della chimotripsina nelle feci, test non invasivo, specifico e ben correlato alle altre indagini sopra riportate (Tab. 1).

TAB. 1



La Chimotripsina è un enzima proteolitico, un'endopeptidasi prodotto dalle cellule acinose del pancreas, in forma di zimogeno, che scinde le molecole proteiche in peptidi.

Una ridotta escrezione fecale di chimotripsina può essere considerata un'indice abbastanza attendibile di insufficienza pancreatica. (70%).

La metodica titrimetrica (pH stat) più comunemente utilizzata è stata caratterizzata da difficoltà di corretta standardizzazione e elevata indaginosità.

Di recente è stata messa a punto una nuova metodica che prevede l'impiego di un substrato sintetico (Succ-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA) assai specifico per la chimotripsina pancreatica, che offre, inoltre, il vantaggio di una semplice e corretta standardizzazione.

Il pretrattamento del materiale fecale con un detergente cationico consente, infine, una completa solubilizzazione dell'enzima legato alle particelle ed una sua precisa quantizzazione.

PRINCIPIO DEL METODO

CHIMOTRIPSINA— FECI $\xrightarrow{\text{SOLVENTE}}$ CHIMOTRIPSINA FECI

SUCC-ALA-ALA-PRO-PHE-PNA + HO $\xrightarrow{\text{CHIMOTRIPSINA}}$ SUCC–ALA–ALA–PRO–PHE + P-NITROANILINA

MATERIALE E METODI

Kit MONOTEST CHIMOTRIPSINA per analisi manuali ed automatizzate (cod. 718211 e cod. 718238 per il Solvente) della Boehringer Mannheim Diagnostica.

TEST dell'Impronta,
FILM TEST,
XILOSURIA,
Apparecchio Centrifugo MULTISTAT III della I.L.

DISCUSSIONE E RISULTATI

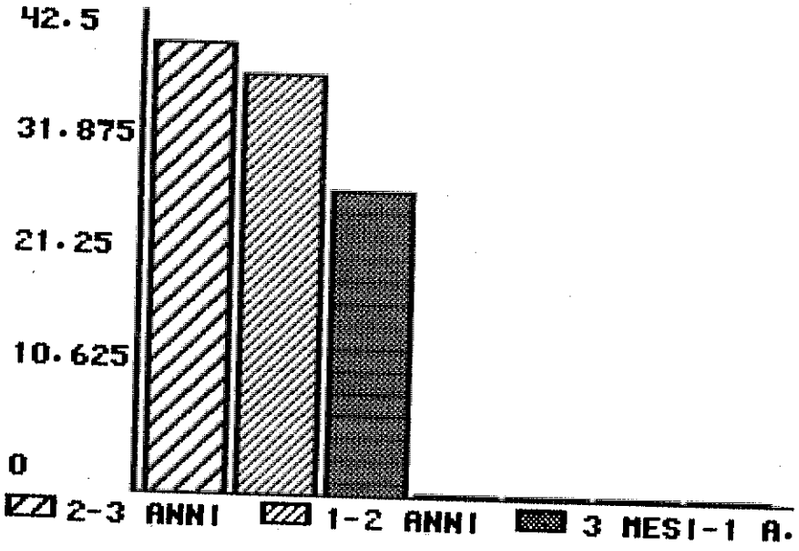
Sono stati screenati, con la gentile collaborazione dei genitori e delle insegnanti, 200 bambini di età compresa fra i 3 anni e i 3 mesi appartenenti agli asili-nido della città di Potenza.

Su tutti è stato eseguito il dosaggio della Chimotripsina fecale e si è provveduto alla raccolta dei dati anamnestici più salienti (presenza di malassorbimento in famiglia, presenza di disturbi intestinali, diete particolari etc).

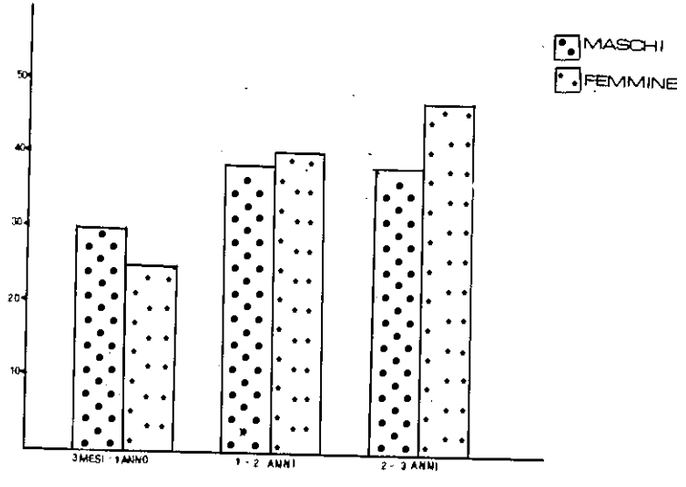
Dalla disamina, dei dati in nostro possesso abbiamo potuto:

1) Evidenziare gli intervalli di normalità nelle singole classi di età, e, nell'ambito delle classi, i valori di riferimento nei riguardi dei due sessi. (Vedi Tab. III).
2) Riscontrare 14 casi in cui si è avuta ridotta escrezione di Chimotripsina.
3) Procedere a Test di conferma: sottoponendo questi soggetti «a rischio» ad un esame anamnestico più accurato e, in accordo con i genitori, effettuare altri tests che, anche se indiretti, hanno il vantaggio di essere poco invasivi (Film Test, test dell'Impronta e determinazione della Xilosuria. N.B. In due dei casi si era già proceduto alla determinazione del Test al Sudore durante precedenti ricoveri dei bambini).
4) Constatare che le indicazioni forniteci dal dosaggio della Chimotripsina sono risultate attendibili nel 98% dei casi.

TAB. III A - VALORI MEDI DI CHIMOTRIPSINA VARIE FASCE D'ETÀ



TAB. III B - VALORI MEDI DI CHIMOTRIPSINA PER SESSO ED ETÀ



CONCLUSIONI

Il metodo fotometrico cinetico usato dagli autori per la determinazione della Chimotripsina nelle feci si è dimostrato un metodo decisamente semplice che può essere considerato un esame di prima istanza nella valutazione della compromissione pancreatica in soggetti in età pediatrica, in quanto permette di evidenziare, nei bambini, sintomi non ancora manifesti di maldigestione o di altri disordini digestivi connessi con il pancreas.

Gli autori auspicano che il test possa venir utilizzato su tutta la popolazione neonatale della provincia di Potenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Dyck N. Amman R. 1965, *Quantitative determination of fecal chimotripsin as screening test for pancreatic esocrin insufficiency.*
2. G.H.K., Durr, C. Bode, Dtsch. Med. Wschr. 108, 1876, 1880, (1983)
3. G. Cavallini, G. Bracco - 1984 *Un nuovo metodo per la determinazione delle chimotripsina nelle feci.*
4. Sale, J. K. e coll. - (1974): Gut 15, 132-138.
5. *Chimotripsin determination in the diagnosis of cystic fibrosis (mucuviscidosis).* G. Doktez - Universitats Kiuderklinik. (1984)
6. A. Crifò, M. Miceli: *Un nuovo metodo per la valutazione della Chimotripsina nella diagnostica pancreatica esogena.*
7. G. Mastella, D. Olivieri, P. Rizzotti, A. Burlina. *Pathophysiological aspects of pancreatic diseases in childhood. The case of cystic fibrosis.* La ricerca clinica. Lab. 14, 367, 1984

C. PELAGATTI, M. L. GRAZIANO*, G. PADULA, L. TORCIANO
Unità Sanitaria Locale n. 1 - Ospedale di Melfi
**Servizio di Igiene e Sanità Pubblica*
Divisione di Ostetricia e Ginecologia - Primario Dr. C. PELAGATTI

HERPES ZOSTER GLUTEO - VULVARE

INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

L'Herper Zoster è una malattia conosciuta fin dall'antichità, nota come zona, fuoco sacro, fuoco di S. Antonio. È una malattia ad andamento acuto ed è caratterizzata da manifestazioni neurologiche con disturbi della sensibilità e da elementi vescicolari lungo il decorso di un nervo o a carico del dermatomero corrispondente al ganglio interessato.

Dai dati virologici ed immunologici il virus dell'Herpes Zoster è considerato simile al virus della varicella. Si ritiene che lo zoster è la riattivazione di un'infezione in un paziente immunizzato con un'infezione da varicella.

Non è mai stato stabilito un trattamento specifico per lo Zoster o per le sue complicanze. Sono state proposte molte terapie e a seconda degli Autori una grande varietà di farmaci ha goduto di molta popolarità. L'uso di analgesici, vaccini, iniezioni di procaina, irradiazione, somministrazione di tiamina, Vit. B_1 e B_{12} e polivitaminici, diverse categorie di antibiotici, terapia virostatica con idoxuridina, tiapride,

corticosteroidi, derivati benzamidici, sono stati proposti e largamente impiegati nel tentativo di debellare l'infezione e le sue conseguenze.

Nel gruppo di pazienti anziani le varie terapie si sono dimostrate inefficaci, sia ad eliminare il dolore gravativo riferito dai pazienti nello stato acuto di malattia sia ad evitare la nevralgia post-erpetica e le sue complicazioni.

Dalla rassegna bibliografia in un una serie di pazienti non trattati (916 casi di De Moragas 1957) si rileva che l'incidenza della nevralgia posterpetica era del 10%, ma per i pazienti di età superiore ai 60 anni l'incidenza era di oltre il 70%.

L'Herpes Zoster costituisce un problema rilevante nella pratica quotidiana: la sua frequenza in effetti è sottovalutata.

Il trattamento comporta un diverso orientamento a seconda della topografia dell'eruzione (zona oftalmica), dell'età del paziente e dell'esistenza di una patologia che agisce da substrato.

Nel soggetto sano l'Herpes Zoster può condurre all'insorgenza di un dolore neuritico debilitante della durata di parecchi mesi. Mentre l'eruzione cutanea, è di per sè, inoffensiva, il dolore che ne scaturisce può essere talmente gravoso che i pazienti restano menomati per lunghi periodi.

Questa malattia infettiva, relativamente mite, colpisce spesso i pazienti anziani e quelli debilitati. Si manifesta inizialmente con una lesione cutanea vescicolare che si estende all'area di distribuzione del nervo colpito dal virus.

Molto spesso il coinvolgimento trigeminale può sfociare in serie complicazioni oculari. Se dopo la guarigione dell'eruzione vescicolare persiste un dolore urente e continuo, allora la malattia ha dato esito ad una sindrome post-erpetica, caratterizzata da attacchi di grave dolore neurologico gravativo nella sede della precedente eruzione ed è associata ad iperestesia delle cicatrici lasciate dall'eruzione.

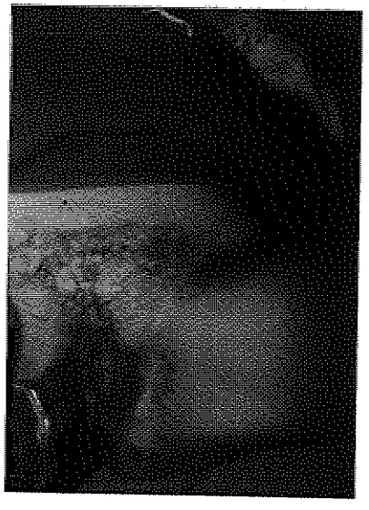
Circa il 70% dei pazienti con più di 70 anni soffre ancora di dolori dopo 12-14 mesi dell'eruzione erpetica e dalla sua guarigione: la malattia ha esitato nella temuta sindrome post-erpetica.

Non si osserva relazione tra età dei pazienti e localizzazione dell'herpes.

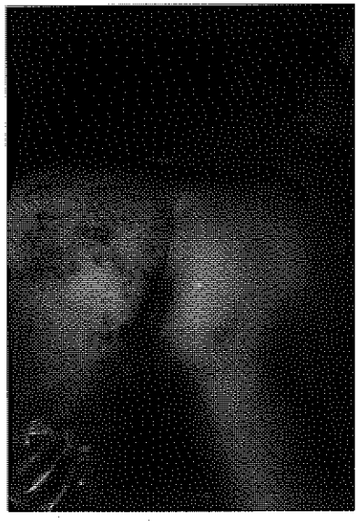
L'incidenza maggiore si ha tra i 60 e gli 80 anni.

CLINICA

Colpisce di regola soggetti apparentemente sani, talora in corso od in seguito a malattie generali. Spesso preceduto da fenomeni generali,



senso di tensione, calore, prurito, lo zoster insorge con dolore e comparsa di chiazze eritematose, di colore rosso violaceo, di dimensioni variabili, isolate o confluenti, ricoperte da formazioni vescicolose tipicamente disposte a grappolo, a contenuto chiaro, talora purulento od emorragico che si rapprendono in crosticine siero-ematiche. cadute le quali esitano in zone di cute atrofico-cicatriziali, iperpigmentate, più di rado bianco-rosee.



L'eruzione interessa percentualmente in primis la sede oftalmica e quindi la sede toracica, cervicale, lombare e sacrale.

Di intensità variabile, il quadro clinico comprende forme lievi che si arrestano allo stadio di eritema, che scompaiono nel giro di qualche settimana e forme più gravi, talora a carattere emorragico e gangrenoso in cui la guarigione avviene dopo molte settimane.

TERAPIA

La terapia, tenuto conto della tendenza alla guarigione spontanea dell'Herpes Zoster, ha in genere, oltre alla funzione psicologica, lo scopo di attenuare il decorso e limitare le pur sempre temibili complicanze (nevriti post-zosteriane).

Se la terapia locale è limitata all'impiego di impacchi, talco, virustatici in pomata o in soluzione, la terapia generale vanta numerosi trattamenti spesso contraddittori e su base empirica: J. Aubertin, con spirito francese, dice che «l'attuale trattamento dell'herpes si è evoluto ma non è progredito, tende ad evitare le complicanze ma resta puramente sintomatico».

L'herpers zoster pertanto, per una serie di rilievi clinico-sierologici quali anamnesi positiva per varicella, sede preferenziale oftalmica ed intercostale, lesioni cliniche circoscritte ad un solo distretto, elevati tassi anticorpali già all'inizio della malattia, impossibilità di distinguere il virus della varicella da quello dello zoster, può essere considerato come una recidiva di pregressa infezione da virus della varicella.

CASO CLINICO

Presentiamo un caso giunto alla nostra attenzione per intensi dolori alla regione vulvare e glutea.

Donna di 64 anni con dolori vulvari persistenti da circa 10 giorni. Ad una prima osservazione la regione vulvare si presenta edematosa, arrossata con numerose aree circoscritte formate da grappoli di vescicole. Viene ricoverata nella nostra divisione con la diagnosi di herpes vulvare. Nei tre giorni successivi il quadro clinico diventa più evidente con l'estensione delle vescicole a tutta l'area del gluteo omolaterale. Si pone la diagnosi di herpes zoster gluteo-vulvare. Il dolore continua a persistere intenso per tutta la fase di reazione cutanea. Dopo 10 giorni dal ricovero le lesioni cutanee regrediscono pressocchè completamente. La cute resta pigmentata con ipersensibilità. Il dolore urente regredisce. La paziente viene dimessa dall'Ospedale. Persiste dopo due mesi un dolore puntorio soprattutto nelle ore notturne e uno stato di prostrazione psicofisico. Dopo altri due mesi la paziente è guarita dalle lesioni locali, persiste prurito sottocutaneo che si accentua nelle ore notturne e che obbliga la paziente e grattarsi continuamente.

TERAPIA DEL CASO CLINICO

La paziente nei 10 giorni del ricovero è stata così trattata per gli ultimi 6 giorni.

- Acyclovir in flebo 5 mg./Kg.
- Vit. B_6 - B_{12}
- Cortisonici
- Interferon leucocitario umano per uso topico
- Cefalosporine
- Antalgici

A domicilio la paziente ha continuato la terapia per un mese con:

- Interferon leucocitario umano topico
- Vit. B_6 - B_{12}

Attualmente non esegue alcuna terapia.

RIASSUNTO

Presentiamo il caso di donna di 64 anni affetta da herpes zoster dei nervi gluteo-vulvari con manifestazione cutanea nell'area corrispondente. Il quadro acuto durato circa un mese è stato curato con sintomatici, Acyclovir e Interferon Leucocitario Umano.

Dopo due mesi dalla fase acuta la paziente è guarita dalle manifestazioni cutanee. La sintomatologia nervosa residua è minima (prurito sottocutaneo).

BIBLIOGRAFIA

1. Delfino U. *Herpes Zoster acuto; una terapia risolutiva.* Federazione medica-marzo 1985 pag. 281.
2. Guarnieri B, *Herpes Zoster; localizzazioni e cura.* Dialogo medico-marzo 1986.

C. AVOLIO, C. BASILE, M.G. ELIFANI, L. GRAZIADEI, A.R. SIGILLITO
Centro Medico Polispecialistico. Laserterapia
DSC (Diagnostica Speciale Chirurgica)

NOSTRA ESPERIENZA SULL'UTILIZZAZIONE DEL SOFT-LASER IR HE-NE

RIASSUNTO

Gli Autori presentano una serie di interventi effettuati ambulatoriamente mediante l'uso del Laser a bassa intensità. Viene in modo particolare messa in luce l'azione biostimolante che accellera il processo di guarigione dei vari casi trattati; sono stati usati a tale scopo Laser IR-HE-NE.

* * * *

La scoperta del Laser ha aperto nuove prospettive nel campo della ricerca biologica e dell'utilizzazione medica.

Si può pertanto ben dire, sulla scorta delle numerose statistiche terapeutiche che sono state effettuate su soggetti di età diverse e con affezioni differenti, che il raggio Laser agisce positivamente su particolari tipi di patologie e che per ognuna di esse si possono stabilire i tempi dell'esposizione e le tecniche più idonee di trattamento.

Per ciò che riguarda il meccanismo d'azione è ormai definitivamente accertato che i raggi Laser stimolano la funzione dei fibroblasti contenuti nel tessuto connettivo.

Tutto ciò lascia chiaramente intendere l'azione che il raggio Laser ha sulle ferite ed escoriazioni in genere, rimarginazione quindi più veloce e migliore cicatrizzazione unita ad una più valida elasticizzazione del Tessuto trattato.

Il Laser, inoltre, provoca una vasodilatazione locale unita ad una migliore veicolazione dei liquidi interstiziali; ne deriva un più veloce riassorbimento degli edemi e, quindi, la scomparsa del dolore dovuto a contusioni.

Altro aspetto molto importante dell'effetto Laser è la sua azione analgesica ed antinfiammatoria; si è constatato che nei casi di affezioni accompagnate da sintomi dolorosi, quali ad esempio artrosi, artriti, lombaggini, contusioni, vi è la scomparsa totale del dolore ovvero una sua forte diminuzione. Il raggio Laser in pratica alza notevolmente la soglia di percezione del dolore.

Prima di procedere oltre nella descrizione delle nostre esperienze ci sembra utile ricordare che il termine Laser è parola di origine inglese ed è stato ottenuto dalle lettere iniziali di «Ligth Amplification by Stimulated Emission of Radiation», cioè «Amplificazione di Luce mediante Emissione Stimolata di radiazioni».

Nell'ambito della nostra casistica clinica proponiamo 18 casi di periartrite scapolo-omerale calcificata e tra questi ne abbiamo scelti alcuni con una documentazione radiologica che il nostro centro può mettere a disposizione di chiunque ne faccia espressa richiesta.

Caso n. 1

S. Maria, paziente di sesso femminile, di anni 30, affetta da periartrite scapolo-omerale da circa 2 anni.

Abbiamo adoperato Laser HE-NE di 5 mW con applicazioni eseguite a giorni alterni sulla perpendicolare delle cute soprastante la calcificazione e per la durata di 15 minuti per seduta.

La paziente era stata curata in precedenza con infiltrazioni locali di cortisone e con Marconi-terapia con un netto miglioramento della sintomatologia non accompagnato però ad una completa ripresa funzionale della articolazione.

Nel corso del Trattamento Laser la sintomatologia è notevolmente migliorata con una completa ripresa funzionale dell'articolazione scapolo-omerale.

Caso n. 2

Paziente di sesso femminile di anni 38, N.C., presentava a livello dell'articolazione scapolo-omerale una doppia calcificazione; trattamento con 12 sedute di Laser terapia secondo le modalità del caso precedente.

Dal controllo radiologico a distanza si è potuto notare la parziale scomparsa della calcificazione sottoposta all'azione del raggio Laser. La sintomatologia dolorosa è migliorata notevolmente pur continuando la paziente a denunciare una limitazione funzionale della articolazione.

Evitando di soffermarci minuziosamente sugli altri casi, possiamo concludere che complessivamente su 18 casi di periartrite scapolo-omerale trattati abbiamo avuto una completa restitutio ad integrum in 14 casi, mentre nei restanti 4 casi di tre abbiamo avuto un miglioramento della sintomatologia ed una ripresa della capacità funzionale pur persistendo all'esame radiologico di controllo le calcificazioni primitive.

In un solo caso di periartrite scapolo-omerale, giunto alla nostra osservazione in fase acuta, i risultati della Laser-terapia sul miglioramento della sintomatologia sono stati nulli e soltanto in seguito ad infiltrazioni locali di cortisonici si è notata l'attenuazione del dolore.

L'esiguità dei casi presentati non ci permette un valutazione critica statisticamente valida.

Abbiamo però voluto presentare questi nostri primi casi trattati per stimolare ad ulteriori ricerche i colleghi interessati.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldman, L., *Aspetti biomedici del Laser.* Springer, Berlino - Heidelberg - New York (1967).
2. Kaplan, J., *Chirurgia Laser.* Stampa Accademica (1976).
3. Boulnois J., *Effetti foto bio-molecolari delle radiazioni Laser.* Min. Med. 74, 1, 1983.
4. Richand P., *Le radiazioni Laser nella terapia medica.* Min. Med. 74, 1, 1983.
5. Mester E., *Laser Stimulation of wound healing.* Acta Chir. Acad Sci Hung 15 (2), 203, 1974.
6. Ascher P., *Il Laser a CO_2 nella neurochirurgia.* Fritz molden, Vienna-Zurigo-Monaco-Innsbruck (1977).
7. Hofstetter, *Laser a Neodimio e a granato di ittrio e alluminio nell'urologia.* Servizio Scientifico Roche, Basilea (1979).

C. AVOLIO, C. BASILE, M. G. ELIFANI, L. GRAZIADEI, A. R. SIGILLITO
Centro Medico Polispecialistico. Laserterapia
DSC (Diagnostica Speciale Chirurgica)

INDICAZIONI E LIMITI DELL'ARGON LASER IN FLEBOLOGIA: NOSTRE CONSIDERAZIONI

RIASSUNTO

Gli Autori, rivalutando criticamente la propria esperienza, esprimono un giudizio critico sulle indicazioni dell'Argon Laser in Flebologia, riproponendo in termini più categorici e restrittivi le indicazioni all'utilizzazione di tale strumento, e finalizzando la sua azione soltanto alla pura pratica estetica.

* * * *

Il Laser, in virtù delle sue proprietà, ha trovato importanti applicazioni in medicina fin dall'inizio della sua esistenza.

Con il progredire della tecnologia Laser e delle fibre ottiche tali applicazioni si sono ulteriormente allargate al punto tale che attualmente riguardano una larghissima varietà di impieghi.

In genere il principale uso del Laser in medicina è di natura chirurgica in cui viene essenzialmente utilizzata la sua proprietà più eclatante ossia quella di poter concentrare una grande densità di energia per la rimozione e la distruzione di tessuti biologici. Tuttavia più

recentemente è andato affermandosi, per scopi fototerapeutici, l'uso di particolari Laser la cui potenza e modalità di emissione sono tali da non raggiungere livelli distruttivi nei tessuti viventi.

Esistono ormai in commercio diversi titi di Laser e tra questi il Laser ad Argon che è stato utilizzato da sempre in Oftalmologia.

Di recente uno dei campi di applicazione del Laser ad Argon è rappresentato dalla dermatologia, dall'endoscopia digestiva ed anche dalla flebologia e lo si può chiaramente capire tenuto conto anche di quanto segue.

L'introduzione del Laser ad Argon in flebologia ha suscitato non poche perplessità ed ingenerato spesso molte confusioni.

Infatti rifacendoci al termine generico di Laser come Ligth Amplification by Stimulated Emission of Radiation affermiamo che l'attività stessa del Laser dipende dalla sostanza che lo genera.

Il Laser ad argon ha una lunghezza d'onda di 450-520 nm, di colore verde-blu ed esplica la sua azione con due modalità: effetto termico mediante il quale funziona da bisturi, il che lo accomuna come indicazioni al CO_2, con larghissime applicazioni in dermatologia; effetto Laser che si basa sull'assorbimento intravasale di questa luce da parte dell'emoglobina.

L'effetto Laser quindi consiste nella fotocoagulazione intravasale, senza lesione della cute sovrastante, del sangue con comprensibili vantaggi.

Questi risultati si ottengono con bassa potenza, intorno ad I-2 W con Spot di I - 1,5 mmm di diametro preventivamente saggiati sul paziente, almeno quattro settimane prima del trattamento.

Per queste sue intrinseche caratteristiche il Laser ad Argon ha trovato applicazioni in flebologia estetica, negli angiomi rosacei, spyder angiomi, couperose, Port Wine Steins, teleangectasie degli arti inferiori.

Noi siamo in genere concordi nel valutare buono il trattamento delle manifestazioni vascolari a carico del volto e del collo, mentre riteniamo assolutamente improduttivo l'uso dell'Argon Laser nel trattamento delle teleangectasie degli arti inferiori.

Infatti nel trattamento della couperose, della Port Wine Stains, angiomi rosacei del viso e del collo, riforniti da microvasi estremamente superficiali con bassa pressione venosa, il Laser ad argon viene a porsi fra le tecniche di scelta per efficacia di risultati e scarsità di effetti indesiderati.

Nel trattamento delle teleangectasie degli arti inferiori il substrato fisiopatologico è notevolmente diverso.

Abbiamo dei vasi venosi, infatti, che spesso presentano un aumento

della pressione ematica aggiunta all'ortostatismo; tale situazione fa si che una volta formatosi il microcoagulo, per effetto della fotocoagulazione esercitata dall'Argon Laser, lo stesso venga rimosso per improvvisi aumenti di pressione con un improvviso ritorno allo stato quoante.

Bisogna inoltre ricordare che anche le teleangectasie spesso possono essere espressione di una IVC (Insufficienza Venosa Centrale) e che, quindi, sono subordinate a questo quadro patologico.

Alla luce di queste considerazioni valutiamo, quindi, che l'efficacia terapeutica dell'Argon Laser sulle teleangectasie degli arti inferiori sia legata ad una accurata preparazione del terreno su cui operare.

Riteniamo di poter dire che una terapia medica di fondo eseguita per via orale o per via locale avrà il compito di restituire al microcircolo le sue capacità funzionali; se necessario si rimanderà al momento chirurgico le grosse e medie varici la cui rimozione si effettuerà con Stripping tradizionale o con tecnica microchirurgica ambulatoriale secondo Muller, previo controllo della continenza della crosses e pervietà del circolo profondo.

Dopo il recupero funzionale possiamo rivolgerci al recupero estetico che ha come primo atto la sclerosi delle piccole varici e delle teleangectasie maggiori.

Il Laser ad Argon ha il suo momento nel «finissage» esclusivamente estetico di quelle vere teleangectasie la cui identità sia riconducibile a quelle manifestazioni a carico del viso cui abbiamo accennato.

Concludendo, possiamo sottolineare la validità della tecnica Laser nel trattamento degli inestetismi vascolari a carico del volto e del collo, mentre la collochiamo fra le tecniche di contorno e di interesse puramente estetico nel trattamento delle ectasie venose degli arti inferiori.

BIBLIOGRAFIA

1. Apferlberg, Maser and Lash, *Ekstended clinical use of the Argon Laser for cutaneous lesions.* Arch. Dermatol. 115, 719, 1979.
2. Arndt K. A., *Argon Laser therapy of small cutaneous vascular lesion.* Arch. Dermatol. 118, 220, 1982.
3. Arndt K. A., *Adenoma Sebaceum, Successful treatment with the Argon Laser.* Plast. Reconstr. Surg. 70, 91, 1980.
4. Carruth J.A.S., *The Argon Laser in the treatment of vascular nevi.* Br. J. Dermatol. 107, 365-368, 1982.

5. Carruth J.A.S., *The Argon Laser in Dermatology. Safety aspects.* Clin. Esp. Dermatology 7:242-254, 1982
6. Cosman B., *Esperiense in the Argon Laser therapy of Port wine stains.* Plast. Reconstruct Surg. 65, 119-129, 1980.

A. R. RIZZI, G. ROMANO
Università degli Studi di Bologna
Istituto di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
Direttore: Prof. A. MAGNANI

SCINTIGRAFIA MIOCARDICA CON TALLIO-201: CORRELAZIONE TRA DATI ANATOMICI, CLINICI E FUNZIONALI.

La cardiologia nucleare è una branca specifica della cardiologia che utilizza le applicazioni e gli strumenti della medicina nucleare per lo studio della patologia del cuore. La scintigrafia, che è l'espressione concreta di tale branca, è una indagine incruenta nota da pochi anni. Presenta il grosso vantaggio di dare informazioni di tipo diagnostico che nel passato era possibile ottenere solo con indagini cruente (coronarografia, angiocardiografia).

Da essa si possono trarre fondamentalmente due tipi di informazione: di tipo funzionale e di tipo morfologico. È di quest'ultimo aspetto che ci siamo occupati nel presente studio, usando il radioisotopo Tallio-201.

MATERIALI E METODO

La nostra casistica è composta da 42 pazienti ricoverati presso l'Istituto di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare dell'Università di Bologna.

Di questi pazienti 32 sono di sesso maschile e 10 di sesso femminile con età media di anni 51,5 (30-67).

In tutti i pazienti, ricoverati per indagini di tipo diagnostico, sono stati eseguiti: elettrocardiogramma basale, coronarografia, ventricolografia, scintigrafia con Tallio-201, oltre i normali esami clinici ed ematochimici. In 32 pazienti è stato eseguito test da sforzo al cicloergometro; in 10 pazienti l'indagine non è stata eseguita perchè essi presentavano una sintomatologia di angina ingravescente o infarto miocardico in fase subacuta o alterazioni elettrocardiografiche che rendevano privo di valore il test da sforzo.

Per gli stessi motivi è stata eseguita in 5 pazienti la scintigrafia con Tallio-201 a riposo, mentre nei restanti 37 pazienti è stata eseguita la scintigrafia con Tallio-201 da sforzo.

I 42 pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi:

1° gruppo: 20 pazienti di cui 8 con necrosi miocardica accertata elettrocardiograficamente ed enzimaticamente in fase acuta e 12 con sindrome anginosa.
Le caratteristiche cliniche e di laboratorio di tale gruppo sono riportate nella Tabella A.

TAB. A - DATI GENERALI, CLINICI E LABORATORISTICI RELATIVI AI PAZIENTI DEL PRIMO GRUPPO - CONTROLLO

PT	NOME	ETA'	SESSO	ECG BASE	T. DA SFORZO	CORONAROGRAFIA			EOLL	VENTRICOLOG	Tl-201
Pazienti con Infarto Miocardico											
1	BR	50	M	EAS	NEG		Cdx	Cx	+	N	N
2	FA	61	M	N	POS		Cdx		+	n	3.9
3	SG	61	F	Q 2.3.F.V_{1-6}	N.ESE	DA	Cdx	Cx	-	I	1.2.2
4	GG	42	M	N	N.ESE	DA			+	lap	6.1.3
5	AS	38	M	N	N.ESE	DA			-	Iset,ant-ap	1
6	VR	55	F	EAS	NEG	DA	Cdx		-	N	1
7	MG	44	M	Q 2.3.F	NEG	DA	Cdx	Cx	-	I	2.7.9
8	NQ	60	M	Q 2,3.F.1.V_{5-6}	NEC		Cdx	Cx	+	A dia, pos-bas	2.3.9.7.8
Pazienti con Sindrome Anginosa Tipica											
9	FD	41	M	NS V_{4-6}	POS	DA	Cdx	Cx	+	I ant-lat	1
10	GG	45	M	ST↓ V_{2-6}	POS	DA	Cdx	Ex	+	I	5.7
11	MG	59	M	T↓ I.E.V_{5-6}	N.ESE		Cdx		-	N	5.7.8
12	MG	45	M	N	POS		Cdx	Cx	+	N	8.9
11	BD	50	M	N	N.ESE	DA	Edx		-	N	4
14	CD	49	F	T↓ I.E.V_{1-4} ST↓ V_{2-4}	N.ESE	DA			-	N	1.4.6
15	CM	51	F	PA IVan	N.INT		TC		-	OL	4.2.
16	MA	48	M	ST↓ 2.F.V_{4-5} T↓ 2.3.F	N.ESE	DA			-	I	1
17	MB	41	M	N	NEG			Ex	+	N	N
18	DCG	11	M	N	POS	DA			+	N	1.4
19	CO	40	M	N	N.ESE	DA			-	N	1
20	DSA	52	M	N	N.INT	DA		Cx	+	N	3.6

2° gruppo: 5 pazienti non affetti da cardiopatia ischemica in base all'assenza di una sintomatologia anginosa tipica ed alla assoluta mancanza di reperti elettrocardiografici, coronarografici e ventricolografici indicativi di patologia ischemica.

3° gruppo: 17 pazienti con sospetta o sicura sindrome anginosa. Le caratteristiche cliniche e di laboratorio di tale gruppo sono riportate nella Tabella B.

TAB. B - DATI GENERALI, CLINICI E LABORATORISTICI RELATIVI AI PAZIENTI DEL TERZO GRUPPO

PT	NOME	ETA'	SESSO	CLINICA	ECG BASE	T. DA SFORZO	CORONAROGRAFIA	VENTRICOLOG	Tl - 201
1	GG	67	M	AA	EAS	NEG	N	N	N
2	TE	42	F	AA	T↓ V_{1-5}	NEG	N	N	N
3	GG	40	F	AA	T↓ V_{1-4} IV an	NEG	N	N	N
4	BA	57	F	AT	N	N,INT	N	N	N
5	BA	48	M	AA	NS	POS	N	N	N
6	TE	55	M	AA	T↓ 1.2.L.Vs BB an	NEG	N	N	N
7	MC	50	M	AA		N,INT	N	N	N
8	DE	14	M	ASINT	T↓ 1.2.V_{1-6}	POS	N	N	5
9	DOG	48	M	AA	BB an	N.INT	N	DL.AS ap, set-ap	1
10	LRM	42	F	AA	BAVI BB an	N.INT	N	I	1.4.6
11	PC	17	F	ASINT	T↓ I.L.V_{2-5}	NEC	N	DL I	6.5
12	MA	62	M	AT	BAVI BB an	N.INT	N	DL I	1.4.1
13	MT	30	M	ASINT	BAVI IV an	NEG	N	DL AS	4
14	MA	50	M	ASINT	T↓ V_{1-6}	N.ESE	N	I	3.9
15	EU	39	M	ASINT	Q V_{1-2} ST↑ V_{1-2}	N.ESE	N	DL	7.8
16	GM	49	M	AA	NS	NEG	N	I ant-lat	7
17	CR	58	M	APR	N	POS	N	N	2

La ventricolografia è stata eseguita in proiezione obliqua anteriore destra (OAD) a 30° e in obliqua anteriore sinistra (OAS) a 45°.

La cinetica segmentaria del ventricolo sinistro è stata valutata secondo i seguenti giudizi: N = normale, I = ipocinesia, A = acinesia, D = discinesia.

L'arteriografia selettiva coronarica è stata eseguita con la tecnica di Judkins. Per ogni esame coronarografico il giudizio è stato dato, per consenso, da due esperti angiografisti; si è considerato significativo un restringimento uguale o superiore al 70% del diametro del lume vasale dei principali tronchi arteriosi: discendente anteriore (DA), coronaria destra (CDx), circonflessa (Cx).

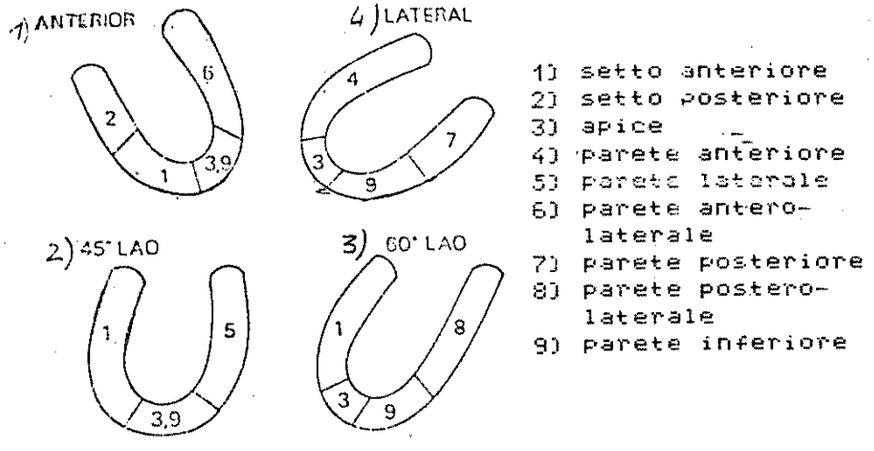
Le scintigrafie sono state ottenute usando metodiche standardizzate.

Per le indagini a riposo sono stati iniettati 2 mCi di Tl-201 endovena e dopo 10' si è rilevata l'attività di emissione delle radiazioni.

Per le indagini da sforzo i pazienti sono stati invitati a pedalare su un cicloergometro fino al compimento di uno sforzo submassimale la

cui entità è stata valutata basandosi sul confronto con un precedente test da sforzo, sulla comparsa di dolore toracico e sull'esaurimento fisico del paziente. In questi ultimi pazienti il Tl-201 è stato iniettato endovena 1' prima della fine della prova da sforzo. In ogni scintigrafia da sforzo le proiezioni sono state ripetute dopo 4 ore per valutare l'effetto di una eventuale riperfusione. Il rilevamento dell'attività di emissione è stato ottenuto posizionando il cristallo di ioduro di sodio con un collimatore sul torace del paziente. È stata usata la camera a scintillazione di ANGER (PHO Gamma 11 - SEARLE), con collimatore per basse energie a fori paralleli «all pourpose» collegati in linea con un elaboratore di dati (PDP 11/34 - DIGITAL EQUIPMENT); la registrazione è stata effettuata in «list mode» per un tempo totale di 10' per immagine. Il giudizio sulla captazione è stato espresso, in modo indipendente, da almeno due esperti osservatori.

SUDDIVISIONE IN SEGMENTI DEI PROFILI CARDIACI NELLE PROIEZIONI NORMALMENTE ADOTTATE PER RILEVARE L'ATTIVITÀ DI EMISSIONE DURANTE L'INDAGINE SCINTIGRAFICA.



RISULTATI

Nei pazienti del primo gruppo con infarto del miocardio l'esame scintigrafico è risultato positivo in 7 di essi; è risultato negativo in 1 paziente con ECG caratterizzato da emiblocco anteriore sinistro, test da sforzo negativo ed occlusione della CDx con presenza di circolo collaterale. La sensibilità dell'indagine è quindi dell'87,5%.

Nei pazienti dello stesso gruppo con sindrome anginosa, l'indagine con radiotallio è stata positiva in 11 di essi e negativa in 1 con occlusione della Cx con presenza di circoli collaterali. La sensibilità dell'indagine quindi in questo caso è stata del 91,5%.

Considerando tutti i pazienti del primo gruppo, l'indagine con radiotallio ha dato 18 risultati positivi e 2 risultati negativi, dimostrando quindi una sensibilità Totale del 90%.

Nei 18 pazienti con scintigrafia positiva, abbiamo inoltre studiato la sensibilità dell'indagine con il Tl-201 in relazione al tipo di vaso coinvolto (DA, CDx, Cx) ed alla gravità della sua stenosi.

I risultati di questa correlazione sono:

a) Sensibilità della scintigrafia in relazione alla severità della stenosi per ciascun vaso:

Stenosi	»90%	«90%
DA	13/13 (100%)	2/4 (50%)
CDx	5/6 (83%)	1/4 (25%)
Cx	1/4 (25%)	1/5 (20%)

b) Sensibilità per ciascun vaso indipendentemente dalla severità della stenosi (non inferiore comunque al 50%):

DA	15/17 (88,2%)
CDx	6/10 (60%)
Cx	2/9 (22,2%)

c) Sensibilità regionale considerata per tutti e tre i vasi, con stenosi » 90% è dell'82,6%.

d) Sensibilità regionale considerata per tutti e tre i vasi con stenosi «90% è del 31%.

Nei pazienti del secondo gruppo caratterizzati da assenza clinica e laboratoristica di cardiopatia ischemica, l'indagine con radiotallio è risultato normale in tutti i pazienti, dimostrando una SPECIFICITA' DEL 100%.

Nei pazienti del terzo gruppo, l'indagine con radiotallio è risultata positiva in 10 di essi e negativa nei restanti 7.

DISCUSSIONE

Sappiamo che i metodi che abbiamo a disposizione per valutare la

perfusione miocardica ed il flusso sanguigno regionale richiedono il cateterismo delle a. coronarie ed è perciò che essi hanno un impiego clinico che può a volte essere limitato anche se di notevole importanza. È per questo che la visualizzazione con radioisotopi riveste particolare interesse in cardiologia. Con l'iniezione a riposo di elementi radioattivi, visualizziamo aree di infarto pregresso e recente; mentre con l'iniezione durante sforzo è possibile visualizzare aree di ischemia «relativa» in pazienti con o senza infarto.

Tra tutti i radioelementi disponibili il Tallio-201, per le sue caratteristiche, tra le quali ricordiamo la bassa energia di emissione e la sua elevata concentrazione nelle cellule muscolari cardiache, sembra essere, attualmente, l'elemento migliore per la visualizzazione del miocardio. È da precisare che perchè sia apprezzabile un difetto di perfusione, è necessario che vi sia una differenza di irrorazione sanguigna in almeno due regioni del miocardio. Ciò vuol dire che in caso di riduzione omogenea di calibro, e quindi di flusso, dei tre grossi vasi (DA, CDx, Cx), la scintigrafia darebbe un risultato falsamente negativo. Comunque è eccezionale che si verifichi una riduzione omogenea della perfusione miocardica e ciò trova conferma anche nel nostro studio. Infatti tra tutti i pazienti del primo gruppo controllo, 4 (2 con pregresso infarto e 2 con sindrome anginosa) presentavano lesioni delle coronarie significative (dal 70% al 100% sui tre vasi maggiori) e tutti presentavano alla scintigrafia con Tl-201, una perfusione assolutamente ridotta, cioè un esito positivo.

Tali dati trovano conferma anche in un lavoro di Massie, nel quale si rileva che i pazienti con la malattia dei tre vasi, sono quelli che hanno con maggiore probabilità scintigrammi anomali.

Consideriamo ora i risultati che abbiamo ottenuto nei primi due gruppi in cui abbiamo suddiviso i nostri pazienti.

Per quanto riguarda il primo (Tab. A) su un totale di 20 pazienti con documentate lesioni delle arterie coronarie, la scintigrafia con Tl-201 ha dato risultato positivo in 18 pazienti con una sensibilità del 90%. Tali risultati sono in buon accordo con i dati della letteratura dai quali si rilevano livelli di sensibilità variabili dal 75% all'89%. Dei due falsi negativi di questo gruppo, uno (pz. n. 1 Tab. A) con pregresso infarto del miocardio, presentava una ostruzione del 100% della CDx ed una dell'80% della Cx; l'altro (pz n. 17 Tab. A) presentava una sola ostruzione del 100% sulla Cx con collaterali dalla Da e dalla CDx. Le cause di questi falsi negativi non sono molto chiare, come si rileva anche dalla letteratura internazionale. Un lavoro di Massie mette in risalto due fattori che influenzano la sensibilità della scintigrafia in ciascun paziente: il numero dei vasi coinvolti nella patologia coronarica (di cui abbiamo già parlato precedentemente) e la severità della

stenosi vasale. Noi abbiamo fatto una correlazione in tal senso con i seguenti risultati: per stenosi $>90\%$ si è trovata una buona sensibilità (82,6%); per stenosi $<90\%$ la sensibilità è stata scarsa (31%); questi dati sono in accordo con la letteratura internazionale.

Ciò che fa riflettere in questi risultati è la scarsa correlazione tra i dati coronarografici e quelli scintigrafici quando le stenosi vasali sono $<90\%$.

A spiegazione di tali risultati si possono fare due ipotesi:

1) si può pensare che con stenosi $<90\%$ il flusso coronarico, nonostante prova da sforzo, non si modifichi in modo sufficiente da produrre difetti scintigrafici evidenti;

2) è anche possibile che, in assenza di anormalità funzionali o metaboliche associate, la riserva residua coronarica riesce ad impedire che si manifestino difetti di perfusione apprezzabili.

D'altra parte bisogna ricordare che vi è una variabilità anatomica dei territori di dipendenza delle a. coronarie che non è possibile valutare alla coronarografia come anche non è possibile valutare la adeguatezza del circolo collaterale. Quanto detto finora può spiegare i nostri due falsi negativi alla scintigrafia con Tl-201. Ma noi abbiamo fatto un'ulteriore correlazione e cioè abbiamo studiato la sensibilità della scintigrafia, vaso per vaso, indipendentemente dalla severità della stenosi (comunque non inferiore al 50%) ed abbiamo avuto valori variabili di sensibilità: DA = 88,2%; CDx = 60%; Cx = 22,2%. Questi dati giustificano ulteriormente il falso negativo del secondo paziente (17 tab. A).

Il secondo gruppo di pazienti ci ha permesso di valutare la specificità dell'indagine con Tl-201 che è risultata essere del 100%.

Il terzo gruppo di pazienti (Tab. B) avevano caratteristiche eterogenee per quanto riguarda clinica, ecg, test da sforzo, funzione ventricolare sinistra valutata angiocardiograficamente; tutti i pazienti presentavano però *coronarie indenni*. In tale gruppo la scintigrafia con Tl-201 è risultata normale in 7 pazienti, mentre ha dato risultati positivi in 10 pazienti. Per i pazienti con scintigrafia normale abbiamo escluso una patologia coronarica. Negli altri pazienti di questo gruppo per poter spiegare l'incongruenza tra dati scintigrafici e coronarografici, bisogna invocare meccanismi fisiopatologici, diversi dalla lesione coronarica, che giustifichino l'origine della ipoperfusione. Ciò suggerisce uno squilibrio nel rapporto domanda-riserva di ossigeno, che ammette diverse possibilità:

a) una patologia dei piccoli vasi, che non viene documentata dalla coronarografia;

b) spasmo coronarico, documentabile con l'ergonovina;

c) dissociazione emoglobinica anomala;
d) ipossia cardiaca;
e) cardiopatia occulta.

Nel nostro studio, a parte due casi (16 e 17 tab. c) nei quali è stata dimostrata la positività del test all'ergonovina durante scintigrafia da sforzo con Tl-201, non sappiamo quali e quanti dei meccanismi sopra ipotizzati possano avere la loro importanza nei singoli casi. Il problema si potrebbe definire, probabilmente, solo con un follow-up a lungo termine di tali pazienti.

CONCLUSIONI

In base agli studi sui nostri pazienti possiamo trarre alcune indicazioni di carattere clinico sull'indagine scintigrafica con Tallio-201:

1) la scintigrafia è un'indagine altamente specifica e abbastanza sensibile per le malattie delle a. coronarie;
2) in pazienti che non presentano stenosi coronariche significative e che hanno un minimo numero di vasi coinvolti, è molto probabile che l'indagine con Tallio-201 dia un'immagine anormale sia della perfusione regionale che di quella globale;
3) l'indagine è assolutamente sensibile in pazienti con precedente infarto, così come lo è in pazienti con malattia di più vasi sia infartuati che con sindrome anginosa;
4) se l'indagine dimostra aree di ridotta perfusione, possiamo affermare, con notevole probabilità, che vi sono ostruzioni arteriograficamente critiche (>90%);
5) l'indagine può permettere di selezionare gruppi di pazienti che, pur avendo coronarie indenni, presentano certamente una patologia ischemica, anche se di natura non coronarica.

Purtroppo è anche vero, che in un gran numero di pazienti, alcune aree sono a rischio particolari, non possono essere rilevate dall'indagine. Tali aree sono quelle che dipendono dalla Cx e dai vasi che non hanno una stenosi severa.

Ciò ci induce a fare una considerazione fondamentale sull'indagine scintigrafica: nell'ambito delle informazioni che essa fornisce sulla malattia coronarica, certamente non permette una precisa quantificazione del numero di vasi coinvolti e quindi risulta meno attendibile nella valutazione della estensione anatomica della malattia coronarica rispetto, ovviamente, alla coronarografia.

È molto attendibile, però, nella diagnosi della presenza della malattia.

FIG. 1 - ECG BASALE CON PRESENZA DI ONDE Q PATOLOGICHE IN D_2, D_3, E AVF INDICATIVE DI PREGRESSA NECROSI DELLA PARETE MIOCARDICA INFERIORE. (PZ. N. 8 TAB. A)

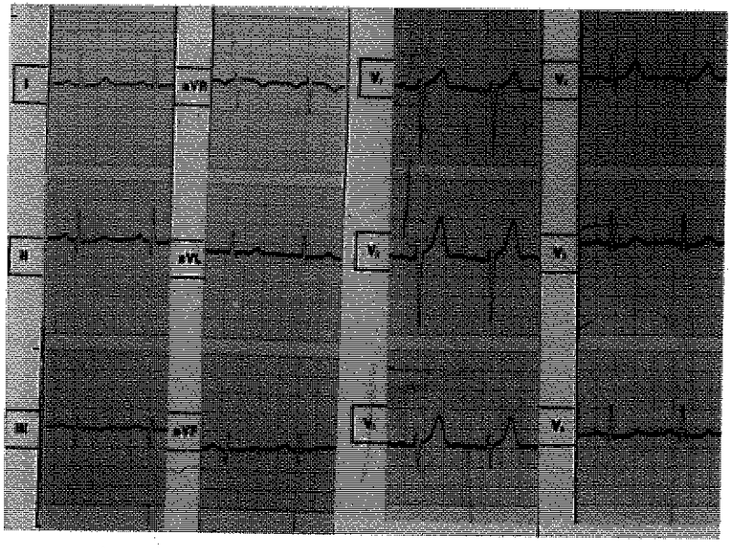


FIG. 2 - ASPETTO CORONAROGRAFICO DELL'ARTERIA CORONARIA SINISTRA IN PROIEZIONE OBLIQUA ANTERIORE DESTRA. PRESENZA DI LESIONI MULTIPLE SUL RAMO DISCENDENTE ANTERIORE E SUL RAMO CIRCONFLESSO (STESSO PZ. DELLA FIGURA PRECEDENTE).

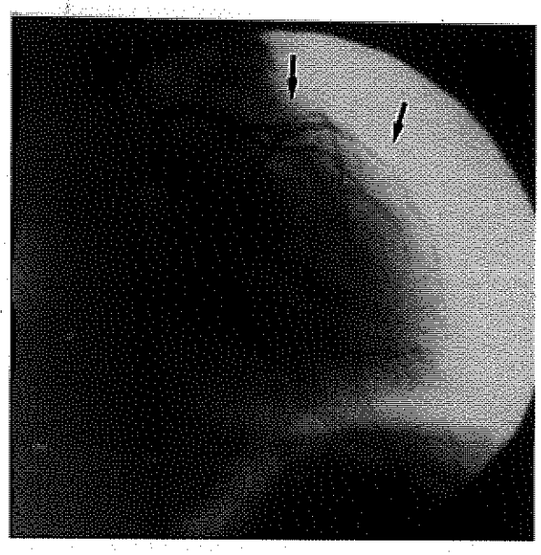


FIG. 3 - ASPETTO CORONAROGRAFICO DELL'ARTERIA CORONARIA DESTRA IN PROIEZIONE OBLIQUA ANTERIORE SINISTRA. PRESENZA DI LESIONI MULTIPLE (STESSO PZ. FIG. PRECEDENTI).

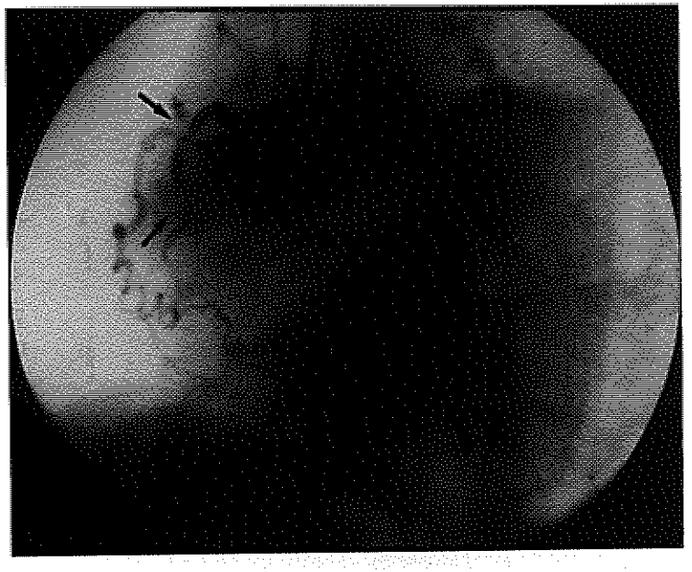


FIG. 4 - SCINTIGRAFIA CON TALLIO 201 DELLO STESSO PZ. IMMAGINI PRECOCI: SONO PRESENTI AREE DI RIDOTTA FISSAZIONE DEL RADIOCOMPOSTO A LIVELLO DELLA PARETE PUNTALE, SETTALE E POSTERIORE. (PROIEZIONE: ANTERO-POSTER = A; OBLIQUA ANTER. SIN. A 45° = B; OBLIQUA ANTER. SIN. A 60° = C; LATERO-LATER.SIN. = D)

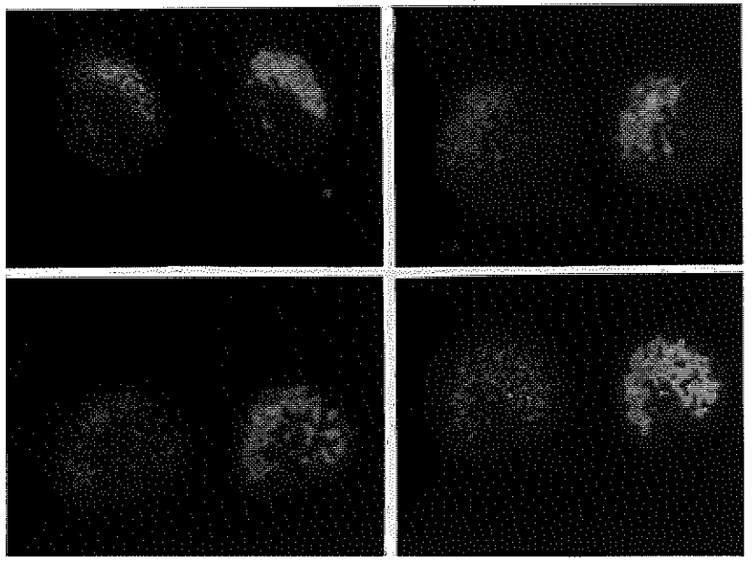


FIG. 5 - SCINTIGRAFIA CON TALLIO 201 STESSO PZ. IMMAGINI TARDIVE: È EVIDENTE LA RIPERFUSIONE PARZIALE DELLE ZONE NON CAPTANTI DURANTE LO SFORZO CON PERSISTENZA DI VASTE AREE IPOCAPTANTI, CHE SONO ESPRESSIONE DI INFARTO MIOCARDICO PREGRESSO CON ASSOCIATA ISCHEMIA TRANSITORIA. (PROIEZIONE: ANTERO-POSTER = A; OBLIQUA ANTER. SIN. A 45° = B; LATERO-LATER. SIN. = C)

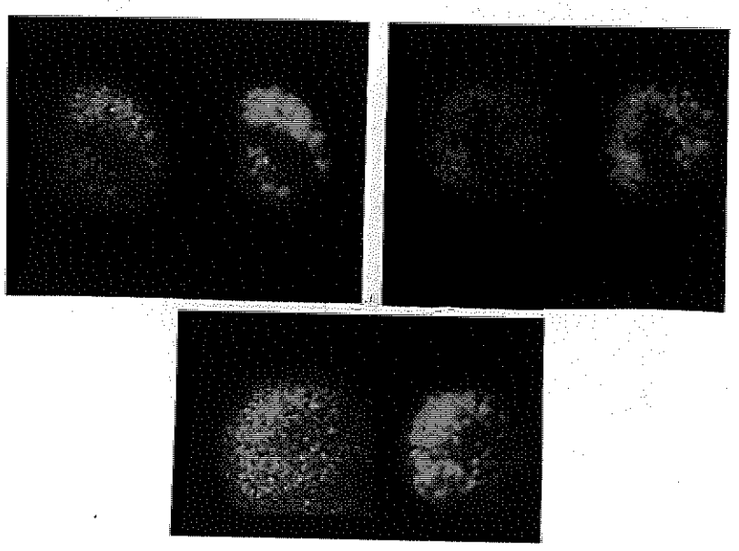


FIG. 6 - ECG BASALE CON PRESENZA DI BLOCCO ATRIO-VENTRICOLARE E DIFETTO DELLA CONDUZIONE INTRAVENTRICOLARE SINISTRA (PZ. N. 12 TAB. B)

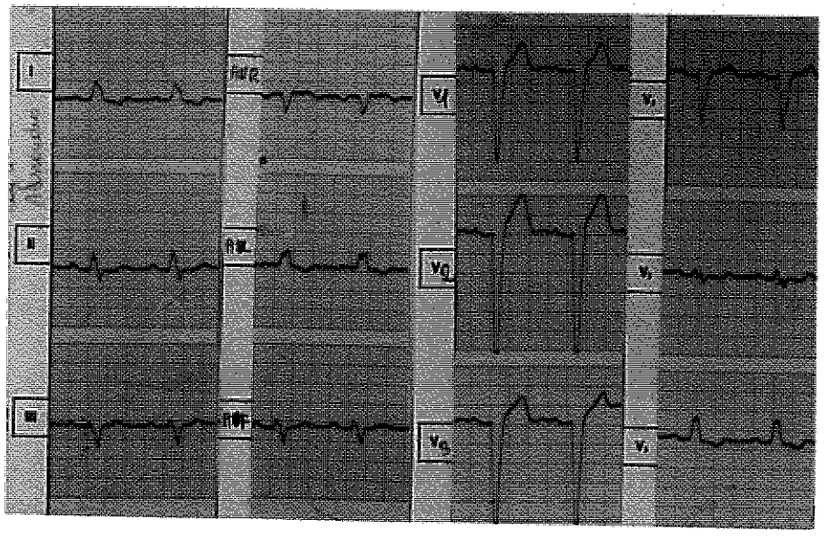


FIG. 7 - ASPETTO CORONAROGRAFICO DELL'ARTERIA CORONARIA SINISTRA IN PROIEZIONE OBLIQUA ANTERIORE DESTRA (OaDX). ASSENZA DI LESIONI MACROSCOPICAMENTE VISIBILI. (STESSO PZ. FIG. 6).

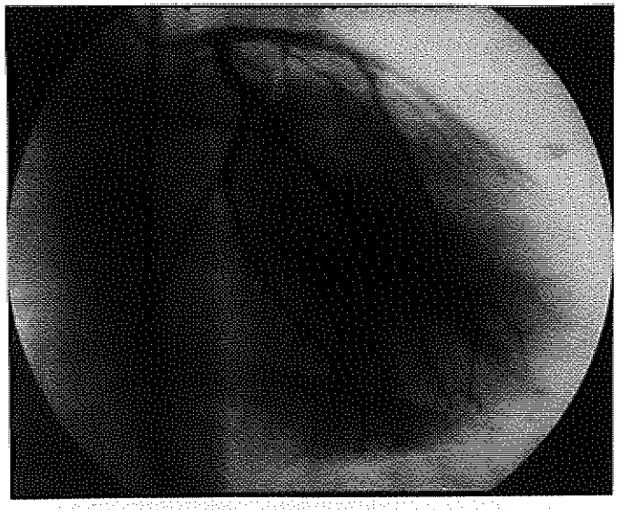


FIG. 8 - ASPETTO CORONAROGRAFICO DELL'ARTERIA CORONARIA DESTRA IN PROIEZIONE OBLIQUA ANTERIORE SINISTRA (OaSN). ASSENZA DI LESIONI MACROSCOPICAMENTE VISIBILI. (STESSO PZ. FIG. 6).

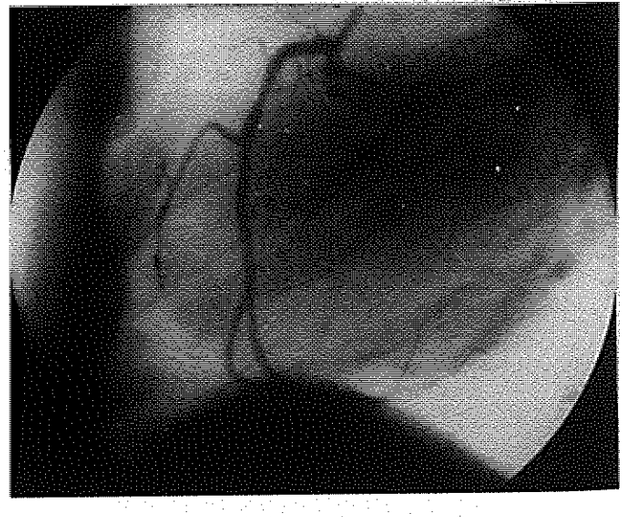


FIG. 9 - SCINTIGRAFIA CON TALLIO 201; ALLE IMMAGINI PRECOCI È EVIDENTE UN DEFICIT DELLA CAPTAZIONE DELLA PARETE ANTERO-LATERALE E ANTERO-SETTALE. (STESSO PZ. FIG. 6). (PROIEZIONE: ANTER. POSTER = A; OBLIQUA ANTER. SIN. A 45° = B; OBLIQUA ANTER. SIN. A 60° = C; LATERO-LATER. = D)

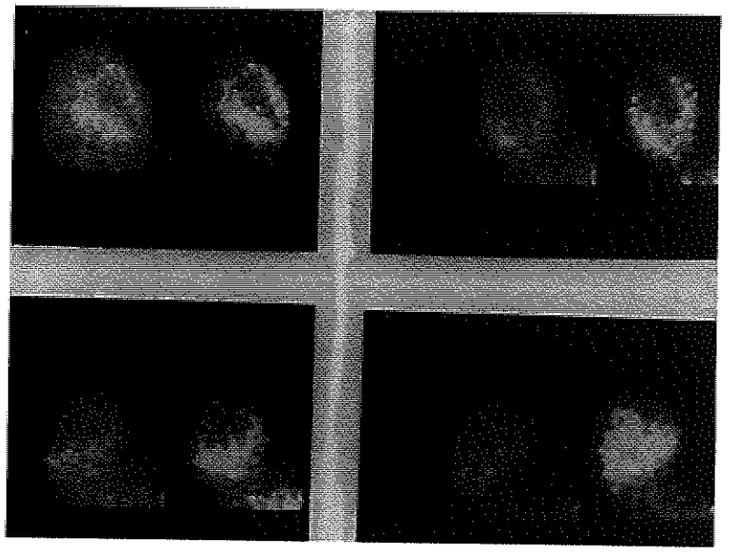
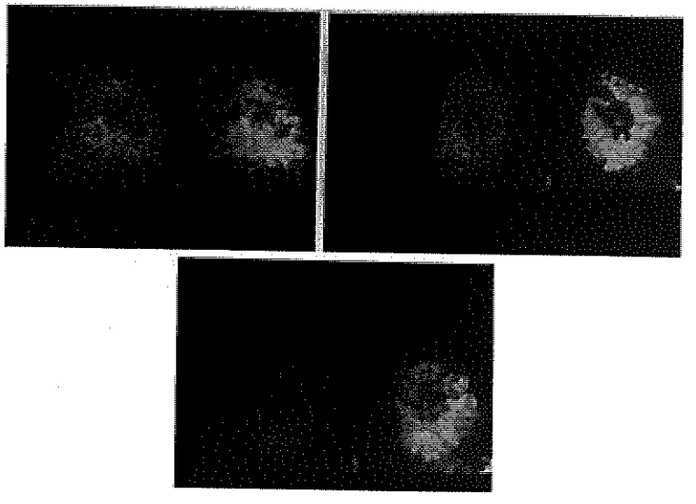


FIG. 10 - SCINTIGRAFIA CON TALLIO 201; ALLE IMMAGINI TARDIVE PERSISTONO LE ZONE DI IPOCAPTAZIONE DELLE PARETI ANTERO-LATERALE E ANTERO-SETTALE (STESSO PZ. FIG. 6). (PROIEZIONE: ANTERO POST = A; OBLIQUA ANTER. SIN. A 45° = B; OBLIQUA ANTER. SIN. A 60° = C).



BIBLIOGRAFIA

1. Strauss HW, Harrison K., Langee JK, et al.: *Thallium-201for myocardial imaging: Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion.* Circulation, 51: 641 1975
2. Bailey IK, Griffith LSC, Rouleau J., Strauss HW, Pitt B.: *Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise: comparative sensitivity to electrocardiografy in coronary artery disease.* Circulation 55; 79-87, 1977
3. Ritchie JL, Trobaugh GB, Hamilton GW, Gould KL, Narahara KA, Murray JA, Williams DL: *Miocardial imaging with thallium-201 at rest during exercise: comparason with coronary arteriography and resting and stress electrocardiography.* Circulation 56; 66-71, 1977
4. Verani MS, Marcus ML, Razzak MA, Ehrhardt JC: *Sensitivity and specificy of thallium-201 perfusion scintigrams under exercise in the diagnosis of coronary artery disease.* J. Nucl. Med. 19; 773-782, 1978
5. Mc Gowan RL, Martin ND, Zaret BL, Bryson AL, Strauss HW, Flamm MD: *Diagnostic accuracy of noninvasive myocardial imagin for coronary artery disease: an elettrocardiographic correlation.* Am. J. Cardiol 40; 6-10, 1977
6. U. Buell, Kleinhans E., Seiderer M., Straver BE: *Quantitative assessment of thallium-201.* Images 2; 183-193, 1979. Cardiovasc. Radiol.
7. Rigo P., Bailey K., Griffith FG, Pitt, Burow D., Wagner J.R., Lewis C. Becker: *Valve and limitation of segmental analysis of stress thallium myocardial imagins for localization of coronary artery disease.* Circulation 61; 973, 1980
8. Fletcher JW, Walter KE, Witztum KF, Daly JL, Herdig FK, Mueller HS, Donati RM: *Diagnosis of coronary artery disease with Tl-201: computer analysis of myocardial perfusion images.* Radiology 128; 423-427, 1978.
9. Strauss M., Pitt: *Evaluation of cardiac function and structure with radioactive tracer techniques.* Circulation 57; 645, 1978
10. Hamilton GW, Trobaugh GB, Ritchie JL, Williams DL, Weaver WD, Gould KL: *Myocardial imaging intravenously injected thallium-201 in patients with suspected coronary artery disease. Analysis of tecnique and correlation with suspected coronary artery disease. Analysis of tecniques and correlation with electrocardiographic, coronary anatomic and ventriculographic findings.* Am. J. Cardial: 39: 347, 1977

11. Bofenheimer M., Sanka V., Helfant E.: *Nuclear cardiology. II. The role of myocardial perfusion imaging using thallium-201 in diagnosis of coronary heart disease.* Am. J. Cardiol 45; 674, 1980
12. Massie M., Botvinick H., Brundage H.: *Correlation of thallium-201 scintigrams with coronary anatomy: factors affecting region by region sensitivity.* Am. J. Cardiol 44; 616, 1979
13. Lenears A.: *Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy during rest and exercise.* Cardiovasc. Radiolog. 2; 195-202, 1979
14. Dunn F., Bailey K., Uren R., Kelly T.: *Exercise-induced st-segment elevation, correlation of thallium-201 myocardial perfusion scanning and coronary arteriography.* Circulation 61; 989, 1980.

E. DI VINCENZO, S. NICOLETTI, C. FRAGASSO
D. CAGGIANO, V. VENEZIA, G. GIOCOLI.
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Scuola Autonoma di Ostetricia Direttore Prof. G. GIOCOLI
Divisione di Radiologia e Terapia Fisica Primario Dott. R. BLASONE

UN CASO DI SIRENOMELIA

Viene presentato un caso di sirenomelia associata ad altre malformazioni scheletriche e del seno urogenitale.

La paziente D.S.M., di anni 23, primigravida, denuncia l'ultima mestruazione il 17.4.1984. Nell'anamnesi personale e familiare non si riscontrano fattori degni di nota, eccetto una cistite al II mese di gravidanza trattata con terapia imprecisata.

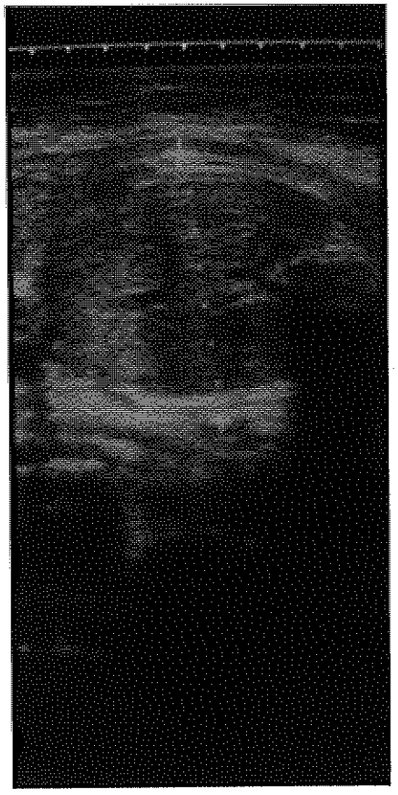
Durante la gravidanza la paziente si sottopone ad una prima ecografia alla 31ª settimana di gestazione. Si riscontra un feto in presentazione cefalica, con ridotte misure biometriche della testa e dell'addome, con mancata evidenziazione della vescica, con visualizzazione del femore, ma con incompleta visione della tibia e della fibula. La riduzione del liquido amniotico è spiccatissima tanto da potersi porre diagnosi di oligoidramnios, a la placenta impiantata sulla parete anteriore dell'utero è di 2° grado.

Informata circa la presenza di possibili anomalie fetali, la paziente decide per il prosieguo della gravidanza, anche in considerazione dell'ormai avanzata epoca di gestazione. Altri esami ecografici eseguiti

a 34, 36 e 39 settimane confermano i convincimenti innanzi espressi e testimoniano un ritardo di crescita asimmetrico (figure 1,2,3,4).

FIG. 1 - DIAMETRO BIPARIETALE A 34 SETTIMANE MISURA 7,5 CM. (AL DI SOTTO DEL 10° PERCENTILE).

FIG. 2 - CIRCONFERENZA ADDOMINALE (25,2 cm.). DA NOTARE LO SPICCATO OLIGOIDRAMNIOS.



Ricoveratasi per il parto, la paziente risulta V.D.R.L. negativa; l'estriolemia 113 ug/ml, l'HPL 4,8 ug/ml, mentre è affetta da batteriuria infettante (10^5 n.f.c./ml) per sviluppo di colonie di Escherichia Coli.

Il parto avviene il 25.1.1985 in maniera spontanea, con un travaglio della durata di circa tre ore.

FIG. 3 - VISUALIZZAZIONE DEL FEMORE: NON È POSSIBILE LA VISIONE DELL'INTERO ARTO.

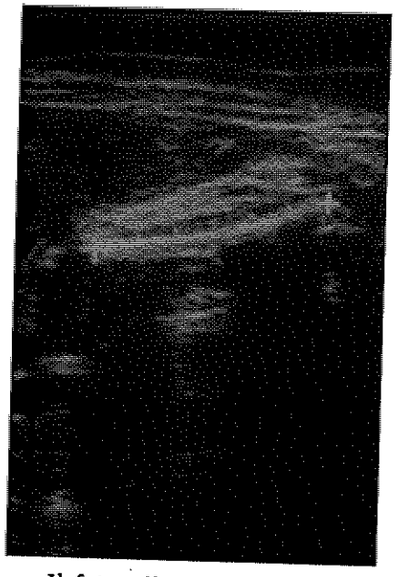
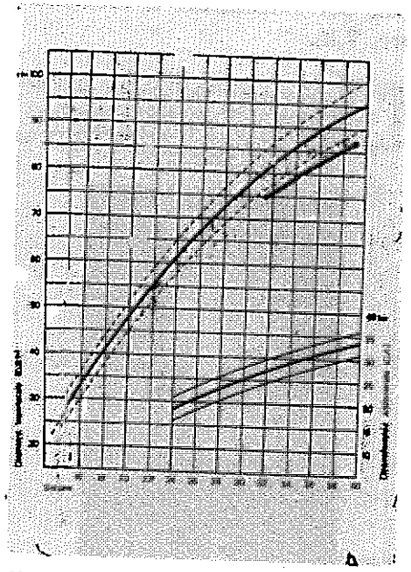


FIG. 4 - CURVA DI CRESCITA DEL BPD. È PRESENTE UN MARCATO RITARDO DELLO SVILUPPO CEFALICO



Il feto alla nascita è portatore della grave malformazione, associata ad agenesia degli organi genitali esterni e dell'orificio anale (figure 5, 6). Ha un peso di grammi 2,570 ed una lunghezza di 57 centimetri. L'Apgar è di 4 al 1° minuto e di 5 al 5° minuto.

FIG. 5 - EVIDENZA DELLA MALFORMAZIONE DEGLI ARTI E DELL'ESTREMO INFERIORE DEL TRONCO.

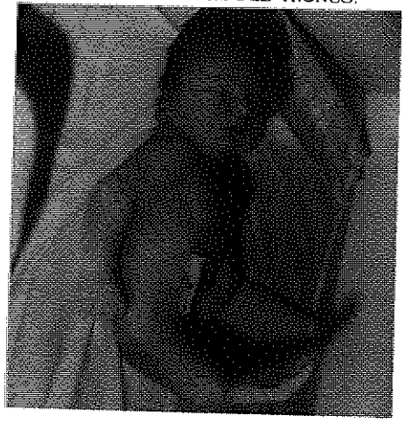
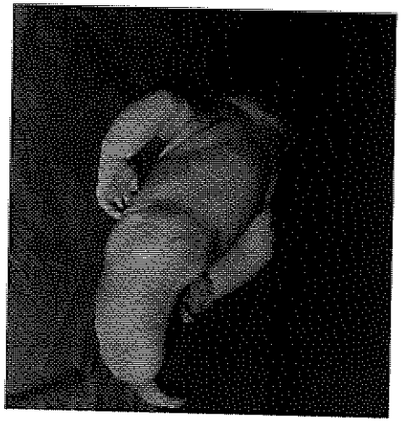


FIG. 6 - ATRESIA ANALE ED AGENESIA DEGLI ORGANI GENITALI ESTERNI.



Viene trasferito d'urgenza presso la Divisione di Neonatologia dove decede due ore dopo la nascita. L'esame della placenta non rivela alcuna anomalia. Sono eseguiti radiogrammi in proiezione frontale e laterale per evidenziare il carattere delle malformazioni scheletriche (figure, 7,8).

FIG 7 - SIRENOMELIA ED ALTRE MALFORMAZIONI SCHELETRICHE. PRESENZA DI UN FEMORE UNICO, DELLA SUA INSERZIONE SUL PUBE E DI EMISPONDILI IN D_7-D_9.

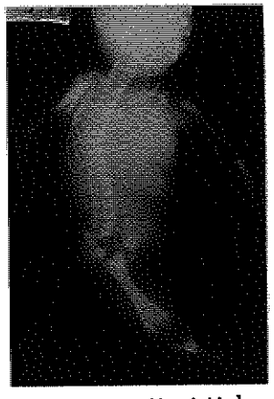
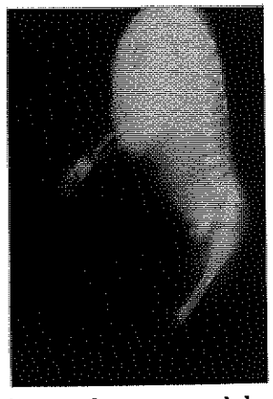


FIG. 8 - PROIEZIONE LATERALE



Esse sono caratteristiche da simpodia totale monopodale (sirenomelia) per fusione degli arti inferiori in tronco unico articolato in regione pubica.

Concomita malformazione del sacro ed una deformazione della gabbia toracica con emispondili di D_7 - D_9.

In sede autoptica si riscontra una gonade bilaterale di tipo testicolare e la presenza di una formazione unica sulla linea mediana, riferibile alla parte prossimale del canale uro-genitale (vescica). Trattandosi di un feto di sesso maschile mancano il pene, l'uretra peniena, lo scroto, la prostata e le ghiandole di Cowper. Gli ureteri sono atresici ed il tessuto renale è assente (arenia). Concorrono dunque oltre le malformazioni scheletriche, particolarmente a carico della porzione caudale del feto, anche alterazioni dell'apparato uropoietico, specificamente del metanefro e del mesonefro embrionari e, data l'atresia anale, anche del seno urogenitale.

La presenza di queste multiple anomalie, dovute ad una noxa patogenea complessa, la quale avrà agito intorno alla 5ª settimana di vita intrauterina (morfogenesi degli arti inferiori), ampiamente giustifica l'opinione corrente, la quale giudica la sirenomelia incompatibile con la vita.

E. DI VINCENZO, S. NICOLETTI, M. MICHETTI
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Ospedale di Matera
Scuola Autonoma di Ostetricia - Direttore Prof. G. GIOCOLI

CONSIDERAZIONI SU DI UN CASO DI SINDROME DI MEIGS

Molte neoplasie ovariche si accompagnano a versamenti cavitari; tale rilievo si deve all'italiano Resinelli (1900).

La presenza di una neoplasia ovarica, associata ad una ascite ed ad un idrotorace, solitamente induce al emettere un giudizio prognostico negativo, essendo queste forme neoplastiche solitamente maligne, perchè l'ascite e l'idrotorace sono solitamente segni di metastasi peritoneale e pleurica.

Nel 1937 venne descritta da Meigs una forma trisintomatica (conosciuta anche come sindrome di Demonds-Meigs), nella quale un fibroma ovarico si associa ad ascite ed idrotorace, e che insieme ad una prognosi sicuramente buona «quoad vitam», si rende nettamente evidente la scomparsa dei versamenti endocavitari ed il rapido ripristino del benessere generale, una volta eliminato il tumore.

Anche forme cliniche di fibroma ovarico, purchè associate a sola ascite od a solo idrotorace, possono essere comprese nella sindrome di Meigs. In tutti i casi la patogenesi ed il significato dei versamenti endocavitari rimangono fondamentalmente sconosciuti.

Le congetture formulate per spiegare il versamento peritoneale sono molte e disparate: l'azione secretiva dell'epitelio di rivestimento (Waldeier), l'irritazione peritoneale (Cetroni), lo stimolo meccanico del tumore sulle pareti della sierosa (Massazza e Olshausen), la stasi venosa per compressione dei vasi del ligamento largo (Schaute e Meigs), la stasi linfatica (Patti e Meigs) ed infine l'azione tossica esercitata dal fibroma (Pfannenstiel). Se tali ipotesi possono a volta giustificare la genesi dell'ascite, meno facile è spiegare la loro rispondenza alle forme cliniche in cui il fibroma ovarico si associa al solo idrotorace.

L'ascite è statisticamente presente nel 70-40% dei casi, e la quantità del versamento può variare notevolmente, potendo esservi casi con un liquido peritoneale di poche centinaia di millimetri, fino a rinvenire nella letteratura casi in cui sono stati raccolti venti e più litri di liquido ascitico (Stult, Olschausen).

Le caratteristiche fisico-chimiche dell'ascite e dell'idrotorace possono essere quelle di un essudato o di un trasudato.

Il fibroma ovarico è un tumore poco frequente, essendo compreso tra l'1% ed il 3% su tutti i tumori ovarici. Ancora più rari sono i casi in cui si associa ad un versamento endocavitario; infatti non tutti i fibromi si accompagnano ad ascite ed idrotorace.

L'istogenesi della neoplasia è stata oggetto di numerose ipotesi, ma la origine ilare, sostenuta da Massazza e da Helmann, sembra la più accettabile. Il tumore è prevalentemente presente da un solo lato, essendo bilaterale solo nel 15% dei casi. Ha un volume notevolmente variabile; tuttavia sono stati descritti tumori del peso di oltre 30 Kg. o anche piccoli come una noce, che avevano determinato versamenti pleurici ed intraperitoneali; nella maggioranza dei casi ha la grandezza generalmente di un grossa arancia o di una testa di feto.

PRESENTAZIONE DEL CASO

P.G. di anni 56, coniugata, con nove gravidanze giunte a termine e conclusesi con altrettanti parti spontanei e con due aborti, è in menopausa dall'età di 42 anni.

La paziente accortasi da qualche settimana di un aumento di volume dell'addome, consultava uno specialista ginecologo, per la comparsa improvvisa di disturbi alla minzione. Veniva diagnosticata una ascite e la presenza di una massa pelvica, per cui la si inviava presso la Divisione di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale di Matera (marzo 1981).

All'atto del ricovero, dai dati anamnestici ed obiettivi, si evidenziò un addome globoso con accentuazione del reticolo venoso superficiale, per la presenza di una massa di consistenza lignea, del volume di una testa di feto, mobile, indolente alla palpazione ballottabile, i cui limiti superiori raggiungevano il terzo medio della linea ombelico-pubica, e per la presenza di una notevole quantità di ascite. All'esame con speculum veniva notata una modesta metrorragia.

L'esame ecografico confermava il reperto clinico di neoformazione ovarica sinistra a struttura solida, con diametro massimo di 14 cm. circa, e presenza di liquido ascitico. L'aspetto ecostrutturale era disomogeneo con aree iperecogene alternate a zone ad ecodensità intermedia. I contorni apparivano irregolari.

Inoltre si sottoponeva la paziente a visita in narcosi, attraverso la quale veniva nuovamente confermata la diagnosi di tumefazione ovarica sinistra con versamento ascitico. Nella stessa sede si procedè ad una paracentesi esplorativa, ed il liquido ascitico prelevato mostrava Rivalta negativa ed assenza di cellule neoplastiche all'esame citologico. Per tale risultanza si avanzò l'ipotesi diagnostica di sindrome di Meigs.

Eseguito un radiogramma del torace non furono riscontrati segni di versamento pleurico, nè immagini riferibili a grossolani infiltrati parenchimali. Dagli esami clinici e di laboratorio furono riconosciuti unicamente una ipertensione arteriosa di media entità (180 mm Hg per la sistolica e 100 mmHg per la diastolica) ed una VES pari a 35.

Alla paziente venne illustrata la necessità di un intervento laparotomico. Con taglio longitudinale ombelico-pubico si aprì il cavo addominale. Coll'apertura si provocò la fuoriuscita di liquido ascitico, che aspirato e raccolto, risultava ammontare a circa 4.000 cc. Resasi possibile la visione diretta della neoformazione, essa appariva di colorito bianco-madreperlaceo, con soffusioni emorragiche. Estrinsecata la neoformazione dalla pelvi, si procedè alla sua asportazione unitamente all'utero e all'annesso di destra. Il decorso post-operatorio fu buono con una lieve ipertermia nelle prime 48 ore. Il miglioramento delle condizioni generali fu rapido e notevole, e la paziente venne dimessa in nona giornata dall'atto operatorio.

La neoplasia si presenta (figura 1) di colorito giallo-madreperlaceo, a superficie bernoccoluta, di consistenza durolignea, con diametro massimo di cm. 15. Al taglio mostrava una superficie giallastra, fascicolata, senza aree cistiche o necrotico-emorragiche (figura 2). L'esame istologico rivelò trattarsi di un fibrotecoma.

La paziente è tornata a controllo periodicamente e gode attualmente di buona salute.

FIG. 1 - ASPETTO ESTERIORE DELLA NEOPLASIA. LA SUPERFICIE BIANCO-MADREPERLACEA APPARE BERNOCCOLUTA CON QUALCHE ZONA EMORRAGICA. DIAMETRO MASSIMO CM. 15.

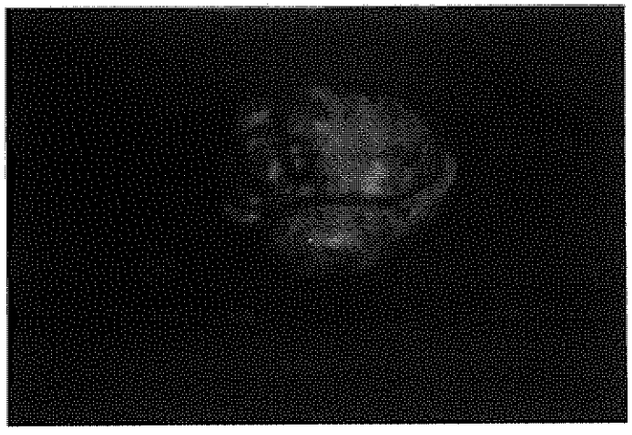


FIG. 2 - LA NEOPLASIA AL TAGLIO SI PRESENZA DI COLORITO GIALLASTRO CON PRESENZA DI FASCICOLAZIONI. ALL'ESAME ISTOLOGICO È RISULTATO ESSERE UN FIBRO-TECOMA.

DISCUSSIONE

Ci è sembrato opportuno riferire questo caso non paradigmatico di sindrome di Meigs (infatti alla triade sintomatologica manca l'idrotorace) per segnalare la possibilità che le moderne tecniche diagnostiche offrono per fare diagnosi di sindrome di Meigs.

La sintomatologia clinica è sempre incerta; quella soggettiva, putroppo vaga, è caratterizzata da:

- aumento di volume dell'addome per la presenza di ascite;
- dolore, che in genere è assente; talvolta sordo e vago, acquisisce carattere di acutezza solo in presenza della torsione sul peduncolo;
- comparsa di polimenorrea, menorragie, e metrorragie;
- insorgenza di un quadro d'insufficienza respiratoria da versamento pleurico;
- disturbi minzionali.

L'esame obbiettivo (esplorazione vaginale e rettale) non permette una diagnosi certa; denuncia qualche difficoltà in relazione alla frequente associazione dell'ascite, la quale pone dubbi sulla benignità della tumefazione.

Tecniche diagnostiche pre-operatorie possono meglio definire i caratteri della neoplasia. Alle tecniche non invasive (ecografia, TAC, markers tumorali, immunoscintigrafia) vengono aggiunte quelle invasive (laparoscopia, agoaspirazione).

La diffusione notevole che l'ecografia ha registrato negli ultimi tempi, ha fatto sì che tale metodica rappresenti la più comune. Inoltre è ben tollerata dalla paziente, ripetibile, innocua e di facile esecuzione.

Essa permette la definizione di alcuni caratteri fondamentali delle masse ovariche (sede; dimensioni; struttura cistica, solida o mista; contorni delle pareti; associazione di ascite, metastasi ed uropatia ostruttiva), consente inoltre di porre la diagnosi differenziale con tumefazioni pelviche non ovariche e costituisce la metodica di base per lo «screening» nella diagnosi precoce dei tumori ovarici.

Nel nostro caso i caratteri ecografici inducevano alla diagnosi di neoplasia ovarica solida con ascite, e segni (contorni irregolari, ecostruttura disomogena, versamento peritoneale, grandezza superiore a 6 cm.) propri delle forme maligne.

Anche in presenza di altre neoformazioni benigne la diagnostica ultrasonografica è oltremodo difficoltosa.

La diagnosi di sindrome di Meigs rimane, quindi, essenzialmente istologica.

RIASSUNTO

Gli AA. esaminano il presente caso sottolineando la possibilità delle moderne tecniche diagnostiche, e principalmente dell'ecografia, nel riconoscimento di una sindrome, quale quella di Meigs, in cui la diagnosi, come nel passato, è quasi sempre post-operatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. Cetroni M., *Fibroma dell'ovaio complicante la gravidanza.* La Clin. Ostet. 32, 693, 1930.
2. Damiani N., Volpe G., Damiani L., Volpe P., Germinario L., *Diagnostica pre-operatoria dei tumori dell'ovaio: il ruolo dell'ecografica. In «tumori maligni dell'ovaio».* XXVII Congr. Naz. AOGOI. Ed. C.I.C. Napoli, 8-10 maggio, 1986.
3. De Lylle J.F., Verbecq Ph., Dubois R., Gousses S., *Diagnostic des masses gynecologisques annexielles per l'ultrasonographie: analyse de la spécificitè et de la fiabilitè de l'examen.* J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 10, 775, 1981.
4. Giorlandino C., Gentili P., Vizzone A., *Ecografia ginecologica.* Ed. Piccin, Padova, 1984.
5. Kratochwill A., *Ultrasonic diagnosis in pelvic malignancy.* Clinical Obstet. Gynec. 13, 898, 1970.
6. Kurjak A., D'Addario V., *Gli ultrasuoni in Ostetricia e Ginecologia.* Ed. Piccin, Padova, 1982.
7. Lanza G., *Anatomia patologica sistematica.* 2ª Ed. Vol 2°. Pag. 1797. Piccin, Padova, 1985.
8. Lee J.K.T., Sagel S.S., Stanley R.J., *Computed body tomografy.* Raven Press, N.Y. pag. 393, 1983.
9. Massazza M., *Nuove osservazioni sui fibromi ovarici.* Annal. Ostetrici. Ginecol. 64, 450, 1924.
10. Meigs, *Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorace.* Am. J. Obstet, Gynec. 3, 962, 1954.
11. Mayle J.W., *Sonography of ovarian tumors: predictability of tumor type.* Am. J. Rec. 141, 985, 1983.
12. Ozols R.F., Fisher R.I., Anderson T., *Peritoneoscopy in the management of ovarian cancer.* Am. J. Obstet. Gynec. 140, 611, 1981.
13. Patti, *Fibroma puro dell'ovaio.* Arch. Ostetr. Ginecol. 273, 1926.

14. Resinelli, *Nuove osservazioni di versamento pleurico in donne affette da tumore dell'ovaio.* Ann. Ostretr. Ginecol. 22, 831, 1900.
15. Serment H., Laffargue D., Laffargue F., *Tumeurs non endocrines de l'ovaire.* Encyc. Méd.-Chir. Gynecologie vol. 3°, 5-680 B^{20}, 1977.

M. PIZZUTI, F. ABATE, G. ADURNO, M. ALBANO, R. DAMONE
M. LOBOSCO, U. MARCHESIELLO, E. MAZZEO CICCHETTI

TERAPIA DI SALVATAGGIO CON MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO AD ALTE DOSI NEL CARCINOMA PROSTATICO AVANZATO

La terapia di prima scelta del carcinoma prostatico è in genere basata sulla orchiectomia, sugli estrogeni a basse dosi e nei pazienti a rischio cardiovascolare sugli antiandrogeni.

Sono in genere considerati di seconda scelta altri trattamenti come l'estramustina fosfato (molecola ottenuta dalla sintesi tra estrogeno e nitrosurea) ed i progestinici.

L'impiego di questi ultimi ha come razionale la capacità di inibire la sintesi di LH ipofisario e l'attività della 5 alfa reduttasi che catalizza la trasformazione del testosterone in diidro-testosterone. Recettori specifici per il progesterone sono stati d'altra parte isolati nei carcinomi prostatici ben differenziati. Ai dosaggi convenzionali però i risultati che si ottengono con i progestinici sono in genere inferiori a quelli possibili con le altre modalità terapeutiche.

Prendendo spunto da quanto già in uso da diversi anni in altre forme tumorali abbiamo usato un progestinico ad alte dosi in un

paziente affetto da carcinoma prostatico in fase avanzata già trattato con altre modalità di ormonoterapia e che era divenuto resistente ad esse.

CASO CLINICO

Il nostro paziente nel 1980, all'età di settantadue anni si era ricoverato per la comparsa di forti dolori al bacino. Erano state evidenziate lesioni ossee ed era stata eseguita una biopsia prostatica con diagnosi di Carcinoma ben differenziato.

Viene trattato con radioterapia sui segmenti ossei interessati ed inizia terapia con antiandrogeni, i risultati sono buoni e la terapia viene continuata fino al 1983. Nel Maggio di questo anno, in seguito a ricomparsa di forti dolori ossei viene sottoposto ad orchiectomia ed a nuova terapia radiante sulle metastasi ossee. Nel giugno inizia terapia con Estramustina fosfato. Le condizioni si mantengono accetabili per qualche mese, poi si ha marcato scadimento generale (Indice di Karnofskv = 30) peggioramento di tutti i parametri ematologici e comparsa di versamento pleurico destro con dolori ossei accentuati.

Nel novembre 1983 si inizia la terapia con Medrossiprogesterone Acetato (M.A.P.) per os alle dosi di 2 grammi al giorno per due mesi, quindi 1 grammo al giorno per altri due mesi ed in seguito due grammi alla settimana.

Il miglioramento clinico si è avuto già dopo dieci-quindici giorni. In circa un mese il K.I. raggiunge il valore di 70. I parametri biologici migliorano tutti (vedi figura), il versamento pleurico si riduce nettamente, i dolori ossei regrediscono quasi completamente. Le condizioni si mantegono buone per più di due anni.

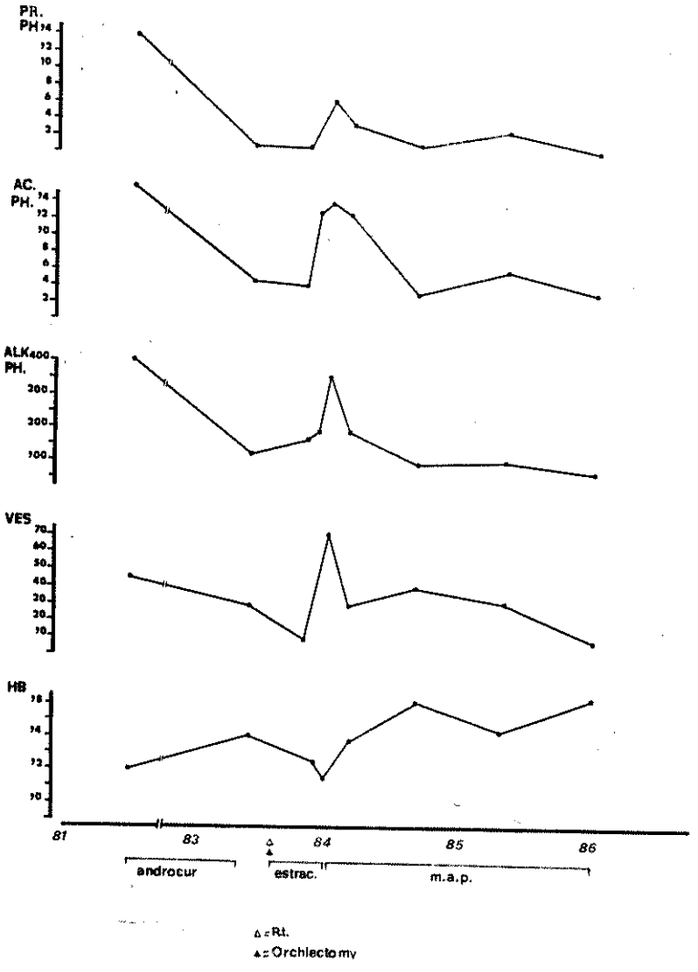
Nel gennaio 1986 in seguito ad un trauma per altro di modesta entità si ha una frattura della scapola destra, senza che la radiografia evidenzi lesioni secondarie. Attualmente le condizioni generali si mantengono accettabili (K.I. 50-60).

Si continua terapia con M.A.P. alla dose di 1,5 grammi alla settimana.

CONCLUSIONI

Il caso descritto suggerisce la possibilità, naturalmente da sottoporre a verifica, che i progestinici ad alte dosi possano travare impiego

FIG. 1 - ANDAMENTO DELLA EMOGLOBINA, DELLA VES, DELLA FOSFATASI ALCALINA, ACIDA E DELLA FRAZIONE PROSTATICA DURANTE LE VARIE TERAPIE PRATICATE.



positivo nella terapia di seconda scelta del Carcinoma prostatico, in caso di mancata risposta o di sopravvenuta resistenza alle terapie tradizionali, in alternativa alla chemioterapia. Quest'ultima infatti, anche con i farmaci più attivi quali il Fluoro Uracile, la Ciclofosfamide, l'Adriamicina ed il Cisplatino, non offre oggi risultati soddisfacenti.

BIBLIOGRAFIA

1. U. Veronesi et. al, *«I tumori Urologici»*. C.E.A. Milano 1982.
2. R. Wolf et al, *«Estrogen and Progestin receptors in Human Prostatic Carcinoma»* Cancer, 5, 2477-2481, 1985.
3. U. Bracci et. al., *«Steroid Receptors and Hormone responsiveness of human prostatic carcinoma.* The Prostate 3, 475-482, 1982
4. De Vita et al, *«Prostate cancer»* EDS Cancer, MC Millerr 1982.
5. Concolino et al *«Steroid receptors and endocrin therapy of prostatic carcinoma»*. Excerpta Medica, 202-207, 1980.
6. F.M. Torti, *«A randomized study of Doxorubicin versus Doxorubcin plus Cisplatin in Endocrine-Unresponsive Metastatic Prostatic Carcinoma.* Cancer, 56, 2580-2586, 1985.

G. CENTONZE, L. TANTALO
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Ospedale di Matera
Divisione di Cardiologia: Primario Dr. L. TANTALO

CONTRIBUTO CLINICO DELL'ELETTOCARDIOGRAFIA DINAMICA NELL'ANGINA SPONTANEA E DA SFORZO

Malgrado le riserve e lo scetticismo di autorevoli autori soprattutto americani, l'Elettrocardiografia Dimanica (E.D.) è diventata un prezioso strumento di indagine nel pz. ischemico, sia a livello sperimentale che clinico. La sua migliore applicazione riguarda l'A. spontanea ma anche nell'A. da sforzo contribuisce ad inquadrare meglio la malattia.

Il suo ruolo nella diagnosi primaria di malattia è piuttosto limitato; il reperto di modificazioni del tratto ST-T, anche tipiche ed associate a dolore toracico, nel pz. sospetto ischemico, deve essere interpretato con molta riserva e deve piuttosto spingerci ad innescare un protocollo diagnostico più approfondito, atto a confermare od escludere la coronaropatia, ciò al fine di evitare di appiccicare al paziente una pericolosa etichetta che potrebbe procurargli notevoli problemi psicologici (Maladie di Holter dei francesi)(1).

L'approccio diagnostico al pz. in cui si sospetta una insufficienza coronarica, può avvenire secondo quanto riportato nella tav. I. Abbiamo osservato (Fig. 1) il caso di un pz. con sospetta angina da sforzo

e che non era idoneo alla prova da sforzo, per antichi esiti di poliomielite: all'Holter abbiamo potuto documentare un sottoslivellamento di ST in coincidenza di dolore tipico durante la deambulazione.

TAB. I - DIAGNOSI PRIMARIA DI MALATTIA

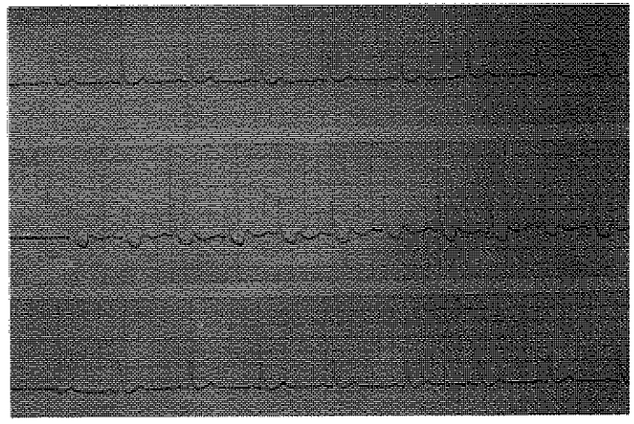
Approccio diagnostico al paziente sospetto anginoso:

A) Paziente con dolore spontaneo frequente:
Holter protratto per 2-3 giorni fino alla comparsa del sintomo

B) Paziente con dolore spontaneo non frequente:
Test provocativo con ergonovina maleato;

C) Paziente con dolore da sforzo:
1) Test ergometrico (cicloergometro-treadmill)
2) Holter in caso di soggetti non idonei (patologia degli arti, disturbi della motilità) o con controindicazioni (Aritmie Ventricolari complicate, Stenosi Aortica grave, ecc.).

FIG. 1 - EPISODIO ISCHEMICO DURANTE LA DEAMBULAZIONE



Notevoli, invece, i vantaggi conoscitivi che la metodica offre nel follow up del paziente già riconosciuto ischemico e che consistono nella caratterizzazione più precisa della malattia e nella valutazione della terapia.

Per quanto attiene al primo punto (Tav. II) l'E.D. ci consente la documentazione oggettiva del numero degli episodi ischemici transitori (EIT), della loro durata e dell'entità delle modificazioni ecgrafiche e tutto ciò ci dà una indicazione sulla gravità dell'ischemia, tenuto conto, però, dei limiti dell'elettrografia (zone poco esplorate, episodi ischemici con scarse o nulle modificazioni); la distribuzione degli E.I.T. nell'arco delle 24 ore anche in rapporto dell'attività svolta; lavoro, guida, pranzo, stress, rapporti sessuali (Fig. 2), sonno, tutte situazioni non riproducibili in laboratorio; ci evidenzia inoltre gli episodi ischemici asintomatici e può permetterci di ricostruire il possibile meccanismo patogenetico dell'ischemia, di diagnosticare le forme miste e le eventuali aritmie associate. L'angina spontanea ha un ritmo circadiano ben definito e confermato da diversi Autori, caratterizzato da una curva bimodale con un picco massimo nelle prime ore del mattino (h 3-7), ed un secondo, inferiore, a tarda sera (h. 18-23). Tale comportamento è legato agli episodi asintomatici (solo sopraslivellamento di ST secondo Salerno) (2), perchè i sintomatici invece appaiono più uniformemente distribuiti (Fig. 3) (3), (Fig. 4) (4), (Fig. 5) (5).

TAB. II - CARATTERIZZAZIONE PIÙ PRECISA DELLA MALATTIA

1) Numero ed entità degli Episodi Ischemici Transitori (E.I.T.)
2) Distribuzione circadiana degli E.I.T. e loro rapporto con l'attività svolta (lavoro, guida, pranzo, stress, fumo, rapporti sessuali, sonno; situazioni di vita non riproducili in laboratorio).
3) Presenza di Episodi Ischemici asintomatici.
4) Possibile ricostruzione del meccanismo patogenetico dell'ischemia.
5) Presenza di forme miste.
6) Presenza di aritmie associate: da occlusione (I fase) e/o da riperfusione (II fase).

La terapia medica, anche efficace, pur riducendo il numero totale degli episodi ischemici, non ne altera la distribuzione (Fig. 6) Biagini, inoltre, ha documentato anche l'esistenza di un ritmo ultradiano di 7-11 giorni in alcuni pazienti con angina spontanea, non in rapporto a variazioni della terapia. (Fig. 7) (6). La scoperta di questi bioritmi rappresenta da una lato un argomento di ricerca nella fisiopatologia dello spasmo coronarico e, dall'altro, da un punto di vista pratico, suggerisce l'opportunità di più lunghi periodi di registrazione in questi pazienti.

FIG. 2 - EPISODIO ISCHEMICO DURANTE RAPPORTO SESSUALE.

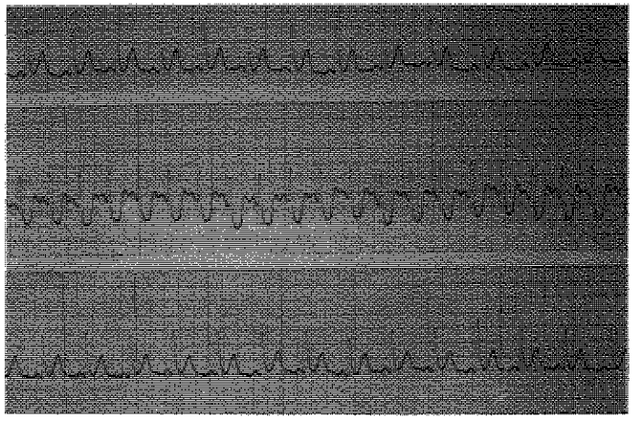


FIG. 3 - DISTRIBUZIONE ORARIA DI 682 EPISODI DI ANGINA A RIPOSO. (DA BIAGINI-MASERI: G. ITAL. CARDIOL. 1981).

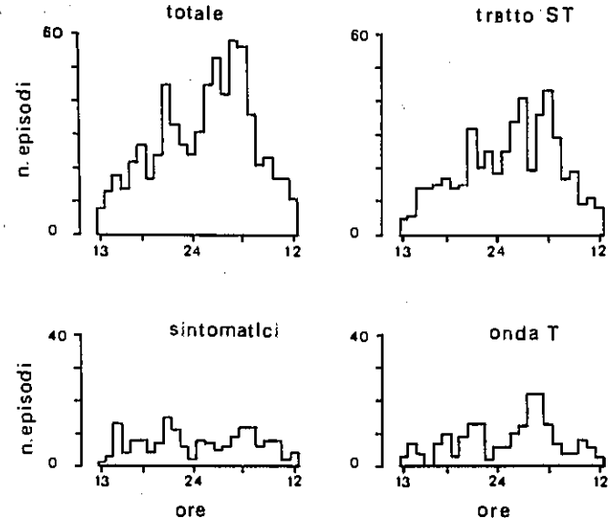


FIG. 4 - DISTRIBUZIONE ORARIA DI 364 EPISODI DI ANGINA VARIANTE. (DA ARCKI: CIRCULATION 1963)

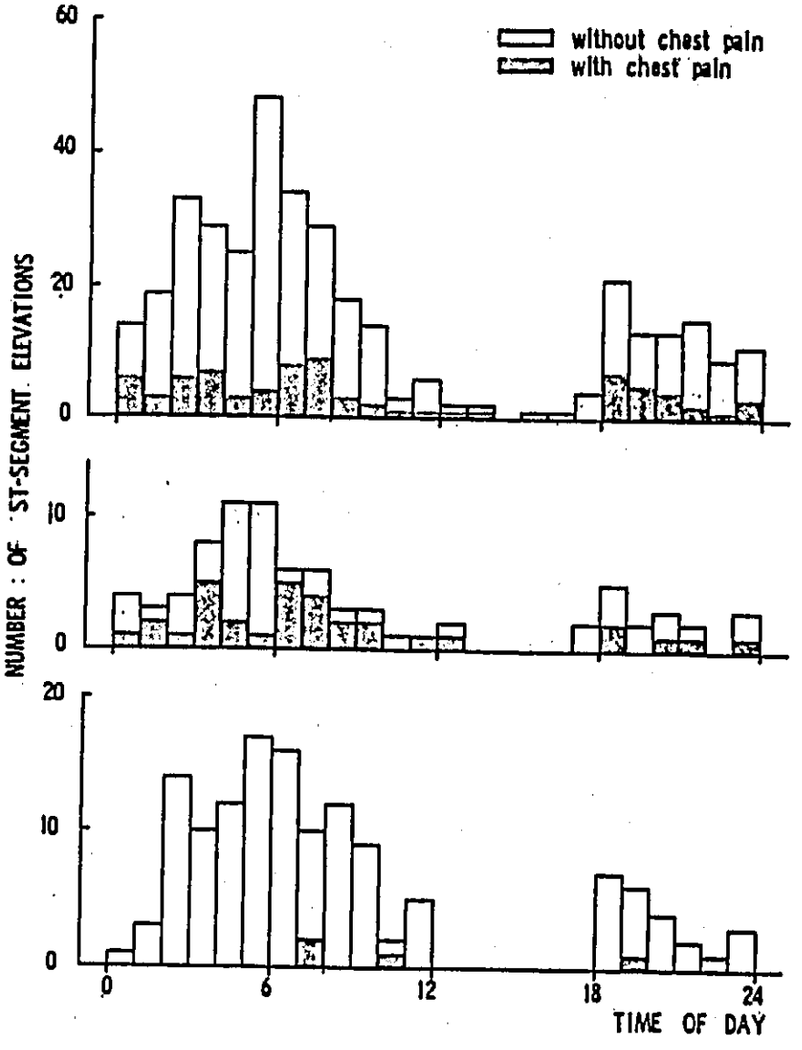
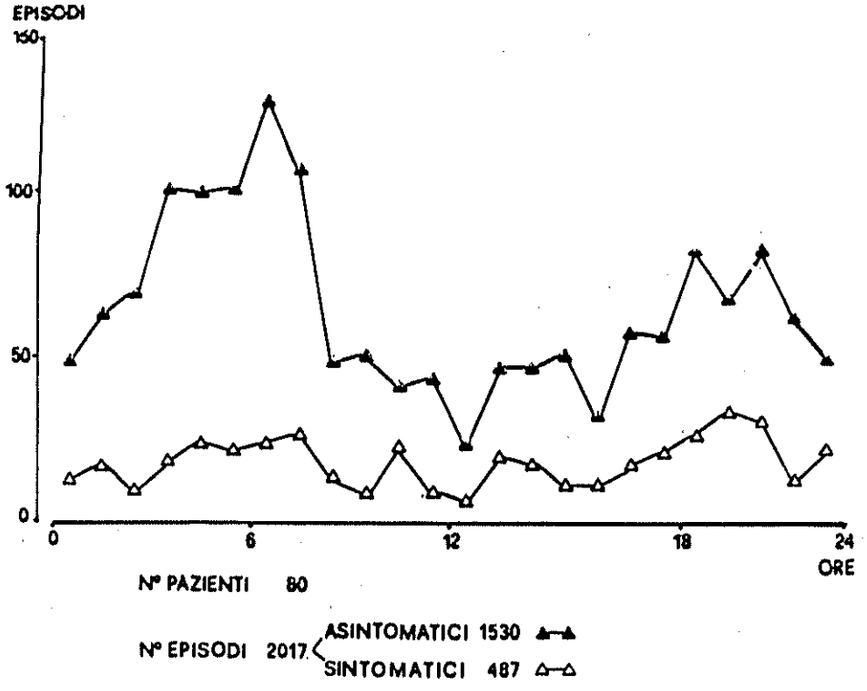


FIG. 5 - DISTRIBUZIONE ORARIA DI 2017 EPISODI DI ANGINA SPONTANEA. (DA FAZZINI - SANTORO: RASSEGNA INTERNAZIONALE DI CARDIOLOGIA, 1984).



Il riconoscimento dell'ischemia silente è il contributo clinico più originale ed importante dell'E.D.

L'esistenza della cardiopatia ischemica silente era nota già da tempo, ma è merito dell'E.D. aver scoperto le reali dimensioni del fenomeno; dalle diverse statistiche risulta che il 70-80% degli episodi di angina spontanea sono asintomatici (Tav. III); nell'angina da sforzo, invece, questi ultimi sarebbero circa il 50-60% del totale (Tav. IV). Il dolore, quindi, smitizzato nella sua importanza clinica, sarebbe soltanto la punta di un iceberg di cui la parte sommersa è 2-3 volte superiore.

FIG. 6 - DISTRIBUZIONE ORARIA DEGLI EPISODI ISCHEMICI DURANTE TERAPIA CON VERAPAMIL ED ISOS-DINITRATO. (DA BIAGINI - MASERI: G. ITAL. CARDIOL. 1981).

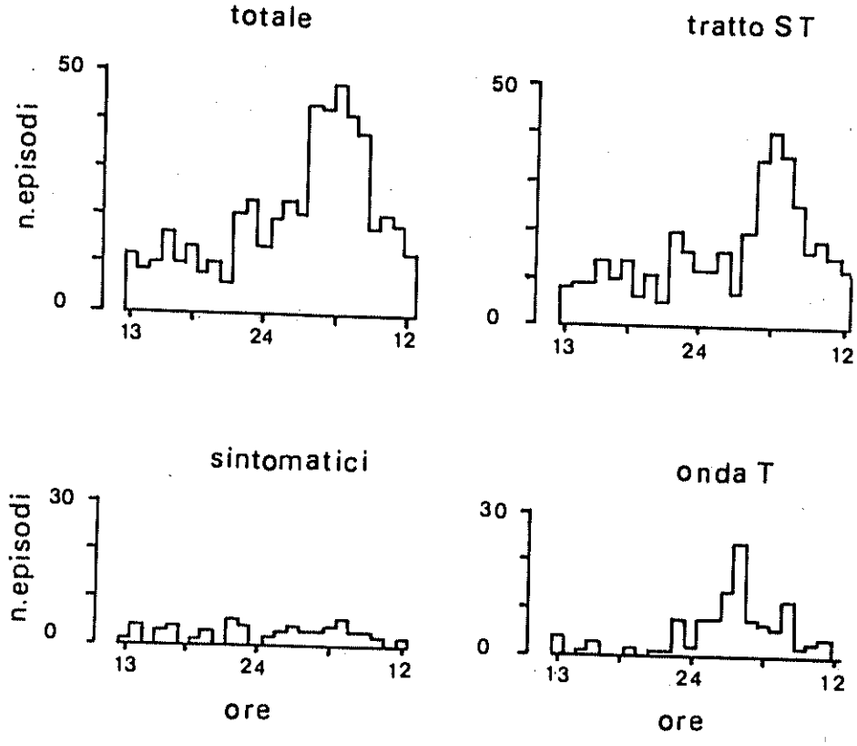
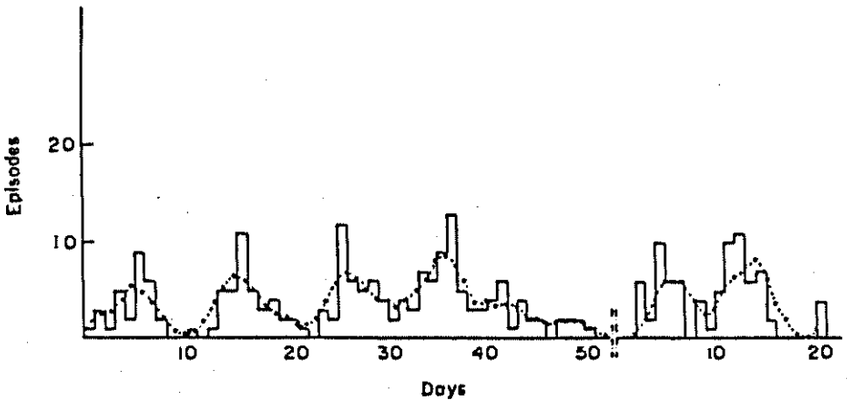


FIG. 7 - BIORITMO ULTRADIANO (11 GG) DEGLI EPISODI ISCHEMICI IN UN PZ. CON ANGINA A RIPOSO. (DA BIAGINI - L'ABBATE: FRONTIERS IN CARDIOLOGY, 1984).



TAV. III - INCIDENZA DI EPISODI ISCHEMICI TRANSITORI ASINTOMATICI IN PZ. CON ANGINA SPONTANEA.

	N. Pz.	Tot. Ep.	Ep. Asint.	%
1) Stern Tzivoni	37	–	–	67
2) Chierchia Maseri (1978)	17	247	161	65
3) Rizzon Scrutinio	27	565	404	71
4) Araki	26	364	287	79
5) Chierchia Maseri (1983)	14	293	247	84
6) Fazzini Santoro	71	1216	970	80
7) Biagini L'Abbate	55	2274	1636	72

TAV. IV - INCIDENZA DI EPISODI ISCHEMICI TRANSITORI ASINTOMATICI IN PZ. CON ANGINA DA SFORZO.

	N. Pz	Tot. Ep.	Ep. Asint.	%
1) Allen	24	109	65	60
2) Schang Pepine	20	411	310	75
3) Fazzini Santoro	118	443	229	52

La soglia del dolore può essere notevolmente differente da paziente a paziente, comunque, in media nello stesso paziente gli episodi sintomatici sono quelli di maggior durata e maggiore slivellamento di ST.

La possibilità di ricostruire il meccanismo patogenetico dell'episodio ischemico, ci viene offerta dal tipo delle modificazioni ecgrafiche, dalle variazioni della frequenza cardiaca e dal diario del paziente. Infatti il reperto di un sopraslivellamento di ST aumento di voltaggio e pseudonormalizzazione di T è espressione di un meccanismo primario; in presenza, invece, delle altre modificazioni di ST-T possiamo regolarci in base alla frequenza cardiaca ed all'attività svolta dal paziente.

Si è ossevato, così, che pazienti con angina da sforzo presentano numerosi episodi ischemici anche in rapporto ad attività ritenute ben tollerate ed a riposo (Fig. 8) (7) e cioè con un consumo di ossigeno approssimativo nettamente inferiore a quello dell'esame ergometrico (Fig. 9) (8); tutto ciò può trovare spiegazione con il contemporaneo intervento di un aumento del tono coronarico e conseguente riduzione di flusso.

FIG. 8 - ATTIVITÀ SVOLTE DAI PZ. DURANTE GLI EPISODI DI SOTTOSLIV. ST. (DA CECCHI - FAZZINI: AM. COLLEGE OF. C., 1983.

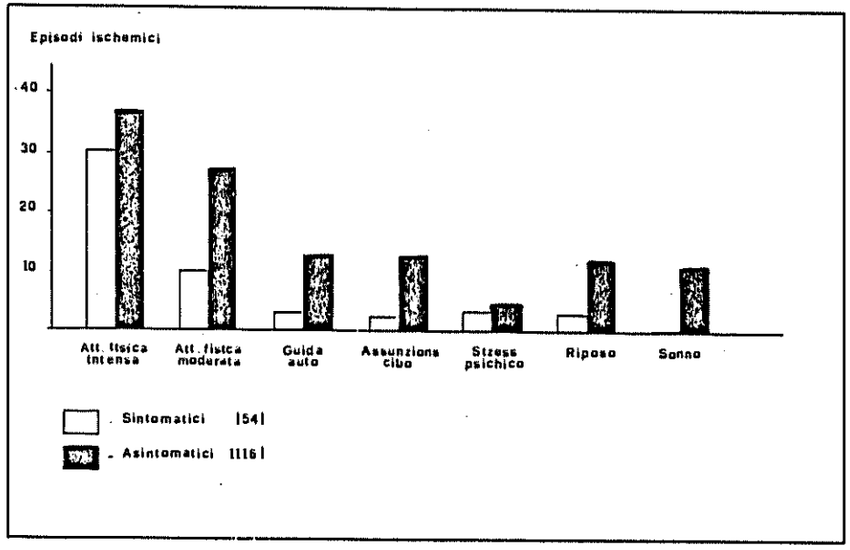
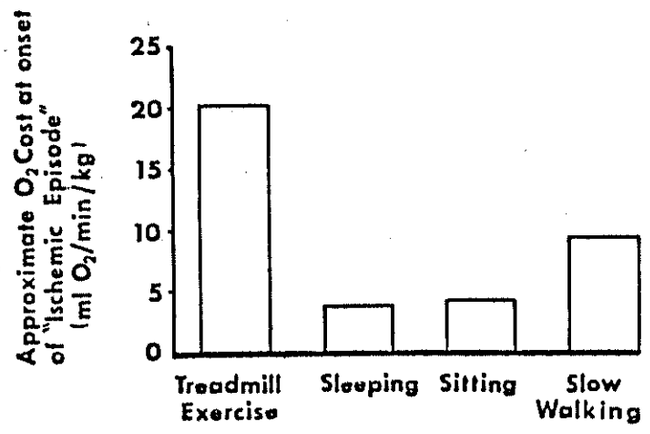


FIG. 9 - CONSUMO DI OSSIGENO APPROSSIMATIVO DURANTE GLI EPISODI DI SOTTOSLIV. ST. (DA SCHANG E PEPINE: AM J. OF C., 1977).



La gravità dell'ischemia nell'angina spontanea, condiziona anche la presenza di aritmie associate; infatti, a parte alcuni casi di BAV totale da ischemia della parete inferiore, le aritmie ventricolari complicate compaiono durante gli episodi più prolungati, con maggiore slivellamento di ST e sintomatici.

Le varie statistiche concordano su alcuni dati (40% dei pazienti, 5-10%) degli episodi ischemici), discordano sulla ripartizione degli EIT in fase di occlusione o di riperfusione (Tav. 5). Su queste ultime, oltre all'importanza speculativa di tipo patogenetico, c'è l'interesse clinico costituito dalla individuazione dei pazienti a rischio di morte improvvisa ed il problema terapeutico, in cui si fa il nome del Verapamil come il trattamento di scelta.

TAV. V -INCIDENZA DI ARITMIE VENTRICOLARI COMPLICATE (AVC) NELL'ANGINA SPONTANEA.

N. PZ	Ep.Isch.	Ep.Isch. con AVC	I Fase	II Fase	I e II Fase
1) Rizzon 12/27 (=44.4%)	565	29 (=5.1%)	76%	24%	–
2) Kerin 15/36 (=42%)	–	–	80% pz	20%	–
3) Previtali 27/56 (=48%)	2421	240 (=10%)	63% pz	15%	22%
4) Biagini 18/55 (=32%)	2274	238 (=10%)	39%	43%	18%

L'ECG D. consente una migliore valutazione della terapia antianginosa (Tav. VI).

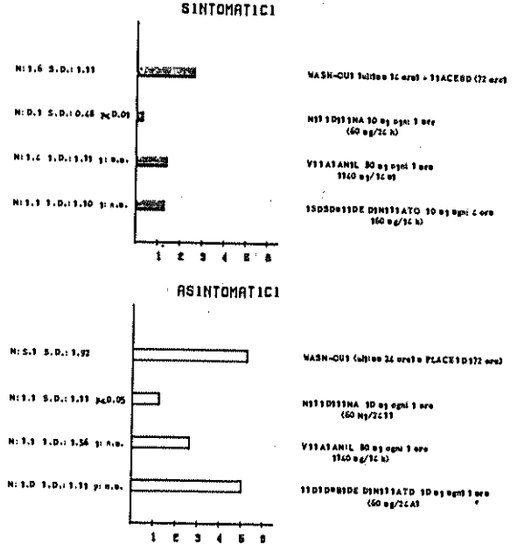
TAV. VI - VALUTAZIONE DELLA TERAPIA MEDICA E/O CHIRURGICA

1) Efficacia o inefficacia (totale o parziale) sugli episodi sintomatici ed asintomatici.
2) Rapporto cronologico degli eventuali episodi ischemici con la cinetica del farmaco (dosi insufficienti e/o troppo distanziate).
3) Effetti collaterali: tachicardia, bradicardia, disturbi di conduzione seno-atriale ed atrioventricolare.
4) Effetto della terapia sulle aritmie associate.

I tradizionali metodi di valutazione basati sul conteggio delle crisi dolorose e sul consumo di trinitrina sono poco affidabili perchè, a causa dell'alta incidenza degli episodi asintomatici, rischiamo di sottostimare la malattia.

Infatti sono state documentate situazioni in cui la riduzione degli episodi dolorisi si è accompagnata all'aumeto degli episodi asintomatici, svelando, quindi, una protezione farmacologica soltanto parziale (Fig. 10) (9).

FIG. 10 - VALUTAZIONE DELLA TERAPIA IN PZ. CON ANGINA SPONTANEA. (DA RIZZON - DE TOMA: ATTI DEL SIMPOSIO «LA CARDIOPATIA ISCHEMICA SILENTE 1982).



Molto utile è il poter definire esattamente il rapporto cronologico fra la somministrazione del farmaco e l'episodio ischemico, in base al quale stabilire se esso è inefficace o soltanto sottodosato.

L'Holter, infine, permette di evidenziare gli eventuali effetti indesiderati delle terapie; bradicardia o tachicardia eccessiva e disturbi di conduzione, consentendo di mettere a punto schemi terapeutici personalizzati.

BIBLIOGRAFIA

1. Contini C. *L'Elettrocardiografia Dinamica*, Atti. del IV° Corso di Holter - Pisa, dicembre 85.
2. Salerno J.A., De Marco R., Medici A., Previtali M., *in «Coronary Arterial Apasm»* p. 126 Ed. Bertrand, lab. Dausse, 1981.
3. Biagini A., Carpeggiani C., L'Abbate A., Maseri A., *Distribuzione oraria degli episodi di angina a riposo*. Effetto della terapia medica. G. Ital. Cardiol. II, 7, 1981.
4. Araki H., Koiwaya Y., Nakagaki O., Nakamura M., *Circulation* 67, 997, 1983.
5. Fazzini P.F., Santoro G.M., *L'elettrocardiografia Dinamica nella cardiopatia ischemica in «Cardiodiagnostica non invasiva»*, p. 482, 1985.
6. Biagini A., Carpeggiani C. et. al.: *Angina Pectoris Biorhythm, Myocardial necrosis and Sudden Death in Frontiers in Cardiology for the Eighties*, Ed. L. Donato e A. L'Abbate, pag. 64, 1984.
7. Cecchi A.C., Dovellini E.V., Marchi F., Pucci P., Santoro G.M., Fazzini P.F.: *Silent myocardial ischemia during Ambulatory Electrocardiographic monotoring in patiens with effort Angina*, J.Am. Coll. Cardiol. 1 (3), 936, 1983.
8. Schang S.J., Pepine C.J.: *Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity*. AM. J. Cardiol. 39, 400, 1977.
9. Rizzon P., De Toma L., Mangini S., Lagioia R., Serutino D., Accettura D., Mitrotti S., *Trattamento farmacologico degli attacchi ischemici miocardici asintomatici*, Atti del simpsio *«La cardiopatia ischemica silente»*, 291, 1982.

R. AMBROSECCHIA, L. BUONO,
F.M. GALLO, R. MAZZARONE, G. MONTESANO
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Matera
Dispensario di Igiene Sociale

LA RESISTENZA PRIMARIA DEL M. TUBERCOLOSIS RILEVATA IN PROVINCIA DI MATERA

(Osservazioni relative ai quadrienni 1977-80 e 1981-84)

RIASSUNTO

Sono stati studiati 242 casi di M. Tubercolosis provenienti da vari materiali patologici. È stata determinata la sensibilità alla streptomicina (SM), all'isoniazide (INI), alla rifampicina (RMP) e all'etambutolo (ETB).

INTRODUZIONE

Lo studio della resistenza del M. Tubercolosis ai chemioantibiotici è, ancora oggi, oggetto di interesse sia per il significato biologico del fenomeno, sia per le indicazioni che si possono trarre sul piano epidemiologico.

L'incidenza del fenomeno si dimostra diversa nei differenti paesi e all'interno di essi: generalmente più alta negli agglomerati urbani, dove più frequenti sono le occasioni di contagio, più bassa nelle zone rurali.

Sembra perciò opportuno, per le considerazioni operative che se ne possono trarre, esporre i dati relativi alle resistenze registrate nei quadrienni 1977-80 e 1981-84 in provincia di Matera.

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 242 ceppi di M.T., 176 da espettorati, 49 da urine, 9 da liquor, 8 da altri materiali patologici (cfr. Tab. 1).

TAB. I - SENSIBILITÀ E RESISTENZA PRIMARIA DEI CEPPI DI M. TUBERCOLOSIS ISOLATI NEI QUADRIENNI 1977-80 E 1981-84 (In parentesi i dati riferiti al 2° quadriennio).

	Sensibili	Resistenti			
		SM	INI	SM+INI	SM+RMP
Espettorati	59 (93)	4(12)	1(—)	5(1)	1(—)
Urine	21 (25)	1 (2)			
Linfoghiandole	— (4)			— (1)	
Liq. Cerebrospinale	5 (4)				
» Pleurico			—(1)		
» Sinoviale		— (1)			
» Ascitico	— (1)				
Totale	85 (127)	5 (16)	1(1)	5(1)	1(—)

Alcuni dei materiali patologici provenivano dalle Divisioni di Pediatria, Malattie Infettive, Ortopedia, Medicina Generale, Urologia dell'Ospedale Civile di Matera.

Per la determinazione della sensibilità è stato adoperato il metodo di Canetti e coll. (1969) e impiegata la metodica indiretta dopo l'isolamento in L.J.. È stata determinata la sensibilità alla streptomicina (SM), all'isoniazide (INI), alla rifampicina (RMP) e all'etambutolo (ETB). Per i particolari della tecnica si rinvia a Buttiaux e coll. (1975)

RISULTATI

La resistenza primaria non ha mostrato alcun cambiamento nei due quadrienni considerati (12,3% e 12,4%). La farmaco-resistenza maggiormente rappresentata è quella alla SM, soprattutto nei ceppi isolati da espettorati nel quadriennio 1981-84 (12 rispetto a 4 del quadriennio precedente). I ceppi resistenti a SM e INI sono stati complessivamente 6 (5 nel quadriennio 1977-80).

Soltanto nel primo quadriennio sono state registrate resistenze alla RMP, nessuna all'ETB.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La resistenza primaria alla SM e all'INI registrata in provincia di Matera (12,4%) si è confermata, anche nell'ultimo quadriennio esaminato, più elevata di quella segnata in altre province (8%). I ceppi primariamente resistenti alla SM sono stati in numero maggiore rispetto a quelli isolati nel quadriennio precedente. È assai probabile che i portatori di tali ceppi siano stati infettati da soggetti bacilliferi sottoposti in passato a monoterapia. Ai fini della istituzione di regimi terapeutici mirati si conferma la opportunità dell'esecuzione dell'antibiogramma.

BIBLIOGRAFIA

1. Buono L., Mazzarone R.: *Resistenza primaria del M. Tubercolosis ai chemioantibiotici specifici in provincia di Matera.* Estratto degli «Atti della Soc. Luc. di Med. e Chir., vol. II, Matera 1981;
2. Buttiaux R., Beerens M., Tacquet A.: *Tecniche batteriologiche.* Roma 1975
3. Canetti G., Kreis F., Thibur R.: *Frequence et caractères de la resistence primaire dans 2144 de tubercolose pulmonaire non encore traitée provenant de diverses regions de France.* Rev. Tub., 1964, 28, 1115;
4. Nitti V., Suliano A.: *La resistenza primaria del micobatterio tubercolare.* Ann. Monaldi, 32,29, 1977
5. Zubiani A., Stefani A., Tronci M., Minniti R.: *L'antibiogramma in pneumologia. I. Lo studio della farmaco-sensibilità del micobatterio tubercolare.* Clin. e lab. 4, 323, 1979.

— INDICI —

47° Convegno
(Policoro, 2 febbraio 1986)

7 Saluto del Presidente

G. GUERRICCHIO
9 Calcio, calcioantagonisti e apparato cardiovascolare, oggi (lettura)

A. LAPOLLA, E. DE NITTIS, F. BASILE
19 Ergometria: valore diagnostico e limiti

V. CONTUZZI, T. SCANDIFFIO, G. CENTONZE, G. CALCULLI, A. CARDINALE, P. PERAGINE, A.R. RIZZI, P. CALCIANO, L. TANTALO
35 Il VCG nell'infarto inferiore associato a emiblocco anteriore sinistro

F. SISTO, F. ALFANO, M. ELIGIATO, A. RIZZO
43 Flecainide acetato: valutazione elettrofisiologica

S. NICOLETTI, C. FRAGASSO, T. GULLÀ OLIVERI, F. DIMONA, G. GIOCOLI
51 Ipertensione in gravidanza: indagine retrospettiva nel quinquennio 1981-1985 nell'Ospedale di Matera

R. BRUNO, G. D'ONOFRIO, A. QUARTA, C. D'ANZI, A. VITELLI
63 IGE totali e malattia diabetica

L. BUONO
75 Le immunodeficienze

L. BUONO
81 Le immunodeficienze secondarie

A. FERRARA
85 L'ittero post-operatorio

A. FERRARA
91 Gravidanza e cardiopatie

M. LOSCO, G. IPPOLITO, N. PIZZI, A. SPAGNUOLI, G. GALLO, A. MARTEMUCCI
97 La somatostatina nel trattamento delle pancreatiti acute - nostre esperienze

A.R. PADULA, M. VIZZIELLO, L. SPERADDIO, L. DI PALMA, L. AIELLO, C. D'AURIA
109 Consuntivo clinico-statistico di undici anni di crioestrazione della cataratta

M. AUTILIO, V. LAVIERI, A. PENNACCHIA, G. TRAMICE, M. VIA, A. MAIOLI, G. LAUGELLO, A. LEONE DE MAGISTRIS, A. DE LUCA, B. IERARDI

117 Studio epidemiologico su 1630 pazienti ricoverati per vasculopatia acuta cerebrale dal 1980 al settembre 1985 presso le Divisioni di Medicina Generale e Geriatria dell'Ospedale S. Carlo di Potenza

V. MOLINARI, G.B. D'ANDREA, M.M. RICCARDI, C. CANADEO, C. TOZZI, S. CERVERIZZO, G. STRAZIUSO

129 Un caso di onfalocele in un pretermine di un kg

G. D'ANDREA, C. CANADEO, V. MOLINARI, A. SCAVONE, A. SMALDORE, C. IANNIELLO, S. DE VICO, M. RICCARDI

133 Un caso di adiponecrosi sottocutanea neonatale

A. LAULETTA, E. FERRI, L. GUARINO, R. MAGLIETTA, D. DE SANCTIS

137 Il perma curettage nello screening ambulatoriale della patologia endometriale

A. LAULETTA, E. FERRI, L. GUARINO, R. MAGLIETTA, D. DE SANCTIS

143 Modificazioni colpocitologiche in rapporto al tipo di flogosi vaginale ed alla sua terapia

T. CALCIANO

147 Markers bioumorali delle neoplasie

T. CALCIANO

155 Cuore e vasi nel diabete

G. DOLCETTI

159 Le proteinurie - aspetti clinici

G. DOLCETTI

165 Neuropatie associate a neoplasie maligne

P. DE VIVO, A. LUISE, A. DEL GAUDIO, L. PERFIDO, P. DE CILLIS

169 Peridurale continua per analgesia post-operatoria: la clonidina quale alternativa agli oppiacei

D. TAFUNI, C. D'AURIA

179 Analgesia mediante elettrostimolazione transcutanea nella traumatologia dello sport

C. SINNO, A.M. SINNO

185 Ciclo mestruale ed attività sportiva: indagine su 215 atlete

F.G. CASINO, V. GAUDIANO, A. SACCO, T. LOPEZ

193 Approccio diagnostico in nefrologia con flow charts

A. CASCONE, D. LATORRACA

209 La sindrome di Klinefelter: studio clinico-citogenetico di tre casi di nostra osservazione.

R. IANNUZZI, D. D'ALESSANDRO, R. BRUNO, M. DE CRISTOFARO, G. AIELLO, A. VITELLI

213 Su di un caso di sindrome di Williams

P. LISANTI, F. ACCORSI, R. FIORILLI, M. CAIAZZA, I. DOTE

217 Insufficienza tricuspidale massiva, isolata, da trauma non penetrante del torace (Descrizione di un caso e considerazioni diagnostiche)

A. MECONI, M.T. STIGLIANI, M. CARONNA, R. COVIELLO, M.S. CAIAZZA, P. LISANTI, R. FIORILLI

225 Aumento delle forze terminali dell'onda P in V_1 in soggetti con cuore polmonare cronico: correlazione ecocardiografiche

A. RIZZO, F. SISTO, M. ELIGIATO, F. ALFANO

231 Il D600 (Gallopamil) nell'angina a riposo

A. VENEZIA, R. MOREA, F. DITRINCO, P. CIANI

247 La sindrome plurimetabolica: considerazioni su una casistica di 184 soggetti

A. CAPOBIANCO, R. CORDOVA, R. BENEVENTI, G. SMALDORE, T. IASILLI, S. LIMONGELLI, G. STRAZIUSO, F. BISACCIA, A. GILIO

257 Isoamilasi e patologia pancreatica

G. NACCI

269 Utilità della tomografia computerizzata nello studio delle metastasi cerebrali

G. NACCI

277 Diagnostica neuroradiologica delle malformazioni arterovenose cerebrali

48° Convegno (Melfi, 4 maggio 1986)

287 Saluto del Presidente

U.F. TESLER

289 La patologia dell'aorta toracica (lettura)

N.D. DEL SECOLO, G. LAVALLE, E. BUCCINO, L. VONA

319 Le lesione traumatiche del colon (nostra esperienza)

V. DE NARDO, G. LAPADULA, O. SOLIGNO, R. PENNA

327 La sclerosi tuberosa di Bourneville - caso clinico

A. BACCHINI, M.L. GRAZIANO, G. STRANGIO

335 Utilizzo dei farmaci nella medicina di base dell'Usl n. 1 di Venosa

G. PELAGATTI, M.L. GRAZIANO, G. PADULA, L. TORCIANO

347 Il «rischio parto» nell'ospedale di Melfi dal 1977 al 1985

P. LASCARO, R. CURTO, C. PALMA, A. RESTINI

353 Su di un caso di gravidanza addominale

M. POLIDORO, A. CAMMAROTA, S. BRUNO, V. PALERMO
359 L'esame ecografico come primo test diagnostico nella patologia addominale

E. CERBONE, E. GONNELLA, M. SALVATORES, M. CELANO, G. TENORE
369 Indagine clinico-statistica sulla frequenza delle malattie da pneumoallergeni nella provincia di Potenza

V. IURA, G. SMALDONE
375 Incidenza delle neoformazioni dell'apparato oculare in provincia di Potenza. Raffronto tra il quinquennio 1980-84 e l'anno 1985

A.R. PADULA, L. DI PALMA, L. SPERADDIO, M. VIZZIELLO, L. AIELLO
379 Nostra esperienza sull'impiego clinico dell'acyclovir nella cheratite erpetica

A. CASCONE, M. MASCIULLO
385 Epidemiologia del morbo di Cooley in Basilicata (dati relativi al periodo '80-83)

A. VENEZIA, R. MOREA, F. DITRINCO
395 Inchiesta alimentare in diabetici ambulatoriali

M. AUTILIO, G. TRAMICE, V. LAVIERI, A. PENNACCHIA, A. MAIOLI, M. VIA, M. PACIELLO, F. QUAGLIARELLA, L. DE NATALE, G. NACCI, A. LOPIZZO
409 Valore diagnostico di alcune indagini strumentali (T.C., E.E.G., Doppler direzionale) nelle vasculopatie acute cerebrali. Studio correlativo su pazienti presso la divisione di Medicina Generale dell'Ospedale S. Carlo di Potenza

M. PIZZUTI, G. SMALDORE, G. LAUGELLO, E. MEROLLA, D. BILANCIA, A. CALABRESE, R. CORDOVA, T. IASILLI, S. LIMONGELLI, F. RICCIUTI
417 Valutazione della ferritina sierica in pazienti affetti da emopatie maligne

G.B. D'ANDREA, V. MOLINARI, A. SCAVONE
429 Le malattie allergiche in età pediatrica: nostri criteri di prevenzione e nostri riscontri.

G. ROMANO
433 Neurofibroma plessiforme del collo in paziente senza neurofibromatosi. Caso clinico

L. TORCIANO, P. LASCARO, R. CURTO, C. PALMA, A. RESTINI
443 Gravidanza gemellare con feto papiraceo

A. VITA, M. MASCIULLO, G.A.C. VITA, P. BONITO OLIVA, C. BASILE, R. STIGLIANI
447 Criptorchidismo e terapia: nostre considerazioni su 156 casi

A. VITA, C. BASILE, M. MASCIULLO, G.A.C. VITA, R. STIGLIANI, P. BONITO OLIVA
451 Valutazione del liquido seminale in portatori di varicocele

C. CANADEO, G. D'ANDREA, V. MOLINARI, C. IANNIELLO, A. SMALDORE, S. DE VICO, M.M. RICCARDI
455 Su di un caso di estrofia vescicale in neonato di sesso femminile

S. BRUNO, A. CAMMAROTA, V. PALERMO, M. POLIDORO
459 Polmone cardiaco. Segni radiologici della insufficienza cardio-circolatoria in fase iniziale

M. POLIDORO, V. PALERMO, A. CAMMAROTA, S. BRUNO
467 Diffusione metastatica per via linfatica del carcinoma polmonare

V. CERBONE, E. GONNELLA, M. SALVATORES, M. CELANO, G. TENORE
477 Indicazioni dell'ossigenoterapia a lungo termine nei broncopneumopatici cronici ostruttivi (COPD)

R. BENEVENTI, A. CAPOBIANCO, R. CORDOVA, T. IASILLI, M.T. BARNABA, S. LIMONGELLI, G. SMALDORE
481 Chimotripsina e sindromi da compromissione pancreatica

C. PELAGATTI, M.L. GRAZIANO, G. PADULA, L. TORCIANO
487 Herpes Zoster gluteo-vulvare

C. AVOLIO, C. BASILE, M.G. ELIFANI, L. GRAZIADEI, A.R. SIGILLITO
493 Nostra esperienza sull'utilizzazione del solt-laser IR HE-NE

C. AVOLIO, C. BASILE, M.G. ELIFANI, L. GRAZIADEI, A.R. SIGILLITO
497 Indicazioni e limiti dell'Argon laser in flebologia: nostre considerazioni

A.R. RIZZI, G. ROMANO
501 Scintigrafia miocardica con Tallio-201: correlazione tra dati anatomici, clinici e funzionali

E. DI VINCENZO, S. NICOLETTI, C. FRAGASSO, D. CAGGIANO, V. VENEZIA, G. GIOCOLI
517 Un caso di sirenomelia

E. DI VINCENZO, S. NICOLETTI, M. MICHETTI
521 Considerazioni su un caso di sindrome di Meigs

M. PIZZUTI, F. ABATE, G. ADURNO, M. ALBANO, R. DAMONE, M. LOBOSCO, U. MARCHESIELLO, E. MAZZEO CICCHETTI
529 Terapia di salvataggio con medrossiprogesterone acetato ad alte dosi nel carcinoma prostatico avanzato

G. CENTONZE, L. TANTALO
533 Contributo clinico dell'Elettrocardiografia dinamica nell'angina spontanea e da sforzo

R. AMBROSECCHIA, L. BUONO, F.M. GALLO, R. MAZZARONE, G. MONTESANO
545 La resistenza primaria del M. Tubercolosis rilevata in provincia di Matera (Osservazioni relative ai quadrienni 1977-80 e 1981-1984)

INDICE PER AUTORI

ABATE F. 529
ACCORSI F. 217
ADURNO G. 529
AIELLO G. 213
AIELLO L. 109, 379
ALBANO M. 529
ALFANO F. 43, 231
AMBROSECCHIA R. 545
AUTILIO M. 117, 409
AVOLIO C. 493, 497
BACCHINI A. 335
BARNABA M.T. 481
BASILE C. 447, 451, 493, 497
BASILE F. 19
BENEVENTI R. 257, 481
BILANCIA D. 417
BISACCIA F. 257
BONITO OLIVA P. 447, 451
BRUNO R. 63, 213
BRUNO S. 359, 459, 467
BUCCINO E. 319
BUONO L. 75, 81
BUONO LEONARDO 545
CAGGIANO D. 517
CAIAZZA M.S. 217, 225
CALABRESE A. 417
CALCIANO P. 35
CALCIANO T. 147, 155
CALCULLI G. 35
CAMMAROTA A. 359, 459, 467
CANADEO C. 129, 133, 455
CAPOBIANCO A. 257, 481
CARDINALE A. 35
CARONNA M. 225
CASCONE A. 209, 385
CASINO F. G. 193
CELANO M. 369, 477
CENTONZE G. 35, 533
CERBONE E. 369
CERBONE V. 477
CERVERIZZO S. 129
CIANI P. 247
CONTUZZI V. 35
CORDOVA R. 257, 417, 481
COVIELLO R. 225
CURTO R. 353, 443
D'ALESSANDRO D. 213
D'ANDREA G.B. 129, 133, 429, 455
D'ANZI C. 63
D'AURIA C. 109, 179
D'ONOFRIO G. 63
DAMONE R. 529
DE CILLIS P. 169
DE CRISTOFARO M. 213
DE LUCA A. 117
DE NARDO V. 327
DE NATALE L. 409
DE NITTIS S. 19
DE SANCTIS D. 137, 143
DE VICO S. 133, 455
DE VIVO P. 169
DEL GAUDIO A. 169
DEL SECOLO N. D. 319
DI PALMA L. 109, 379
DI VINCENZO E. 517, 521
DIMONA F. 51
DITRINCO F. 247, 395
DOLCETTI G. 159, 165
DOTE I. 217
ELIFANI M. G. 493, 497
ELIGIATO M. 43, 231
FERRARA A. 85, 91
FERRI E. 137, 143
FIORILLI R. 217, 225

FRAGASSO C. 51, 517
GALLO F. M. 545
GALLO G. 97
GAUDIANO V. 193
GILIO A. 257
GIOCOLI G. 51, 517
GONNELLA E. 369, 477
GRAZIADEI L. 493, 497
GRAZIANO M. L. 335, 347, 487
GUARINO L. 137, 143
GUERRICCHIO G. 9
GULLÀ OLIVERI T. 51
IANNIELLO C. 133, 455
IANNUZZI R. 213
IASILLI T. 257, 417, 481
IERARDI B. 117
IPPOLITO G. 97
IURA V. 375
LAPADULA G. 327
LAPOLLA A. 19
LASCARO P. 353, 443
LATORRACA D. 209
LAUGELLO G. 117, 417
LAULETTA A. 137, 143
LAVALLE G. 319
LAVIERI V. 117, 409
LEONE DE MAGISTRIS A. 117
LIMONGELLI S. 257, 417, 481
LISANTI P. 217, 225
LOBOSCO M. 529
LOPEZ T. 193
LOPIZZO A. 409
LOSCO M. 97
LUISE A. 169
MAGLIETTA R. 137, 143
MAIOLI A. 117, 409
MARCHESIELLO U. 529
MARTEMUCCI A. 97
MASCIULLO M. 385
MAZZARONE R. 545
MAZZEO CICCHETTI E. 529
MECONI A. 225
MEROLLA E. 417
MICHETTI M. 521
MOLINARI V. 129, 133, 429, 455
MONTESANO G. 545
MOREA R. 247, 395
MUSCILLO M. 447, 451
NACCI G. 269, 277, 409
NICOLETTI S. 51, 517, 521
PACIELLO M. 409
PADULA A. R. 109, 379
PADULA G. 347, 487
PALERMO V. 359, 459, 467
PALMA C. 353, 443
PELAGATTI C. 347, 487
PENNA R. 327
PENNACCHIA A. 117, 409
PERAGINE P. 35
PERFIDO L. 169
PIZZI N. 97
PIZZUTI M. 417, 529
POLIDORO M. 359, 459, 467
QUAGLIARELLA F. 409
QUARTA A. 63
RESTINI A. 353, 443
RICCARDI M. M. 129, 133, 455
RICCIUTI F. 417
RIZZI A. R. 35, 501
RIZZO A. 43, 231
ROMANO G. 433, 501
SACCO A. 193
SALVATORES M. 369, 477
SCANDIFFIO T. 35
SCAVONE A. 133, 429
SIGILLITO A. R. 493, 497
SINNO A. M. 185
SINNO C. 185
SISTO F. 43, 231
SMALDONE G. 375
SMALDORE A. 133, 455
SMALDORE G. 257, 417, 481

SOLIGNO O. 327
SPAGNUOLI A. 97
SPERADDIO L. 109, 379
STIGLIANI M. T. 225
STIGLIANI R. 447, 451
STRANGIO G. 335
STRAZIUSO G. 129, 257
TAFUNI D. 179
TANTALO L. 35, 533
TENORE G. 369, 477
TESLER U. F. 289
TORCIANO L. 347, 443, 487
TOZZI C. 129
TRAMICE G. 117, 409
VENEZIA A. 247, 395
VENEZIA V. 517
VIA M. 117, 409
VITA A. 447, 451
VITA G. A. C. 447, 451
VITELLI A. 63, 213
VIZZIELLO M. 109, 379
VONA L. 319

Finito di stampare
nel mese di Dicembre 1986